DIXIÈME ANNÉE 1917 N° 3.

BULLETIN

DE LA

Société de Pathologie exotique

SÉANCE DU 14 MARS 1917.

PRÉSIDENCE DE M. LAVERAN, PRÉSIDENT.

Le Président souhaite la bienvenue au Dr CASTELLANI, professeur à la Faculté de Médecine de Naples, et au Dr DE BRUN, professeur à la Faculté de Beyrouth, poste qu'il a dû abandonner en raison de l'état de guerre avec la Turquie, — tous deux membres associés.

Présentations

M. PITTALUGA, professeur à la Faculté de Médecine de Madrid, fait hommage à la Société, entr'autres publications, de l'important volume intitulé « *Estudios sobre la Enfermedad del Sueño y las condiciones sanitarias en los territorios españoles del Golfo de Guinea* », et publié à Madrid en 1911, au retour de la Mission dirigée par le Dr PITTALUGA.

*
* *

Présentation de pièces anatomiques

Par A. LAVERAN

Nécrose d'une partie des muscles fessiers à la suite d'injections hypodermiques de quinine

Notre collègue le Dr VIOLLE m'a adressé les pièces anatomiques que j'ai l'honneur de présenter, avec une note sur le malade qui a fourni ces pièces.

Il s'agit d'un soldat de notre armée d'Orient qui a été traité dans un hôpital de Salonique, au mois de janvier dernier, pour paratyphoïde et paludisme, et qui a reçu, en 20 jours, 40 injections hypodermiques de quinine dans les régions fessières. La solution injectée a été la solution quinine-uréthane, contenue dans des ampoules scellées, en usage dans les formations sanitaires de notre armée ; le malade ne peut pas indiquer les doses employées.

A la fin du mois de janvier, le malade, en voie de convalescence, a été rapatrié et dirigé sur l'hôpital de Saint-Mandrier à Toulon.

Vers le 20 janvier, le malade a ressenti un commencement d'induration dans les régions fessières ; à la fin du mois de janvier, un empâtement considérable, et mou, de ces régions a remplacé l'induration.

Le 2 février dernier, le malade est opéré sous le chloroforme ; des incisions multiples, parallèles, de la fesse droite, donnent écoulement à 2 grands verres de pus chocolat et à des lambeaux sphacélés du grand fessier, entièrement libres dans la cavité de l'abcès.

Des incisions multiples de la fesse gauche mettent à nu un putrilage de tissus mortifiés; on enlève des tronçons entiers, comme momifiés, du grand fessier. Un rameau de l'artère fessière est lié.

Les plus gros lambeaux extraits des abcès m'ont seuls été envoyés, l'un d'eux mesure 10 cm. de long, sur 3 cm. de large et 2 cm. d'épaisseur ; l'autre, 7 cm. de long sur 3 cm. de large et 1 cm. 1/2 d'épaisseur. Le tissu musculaire était, à sa sortie

des foyers de nécrose, induré, grisâtre ; sa structure est restée très apparente, on peut dissocier les faisceaux et les fibres musculaires, comme on ferait s'il s'agissait d'un muscle durci dans l'alcool et, au microscope, la striation est encore visible sur beaucoup de fibres.

Je n'avais jamais vu, pour ma part, de nécrose aussi étendue des muscles, à la suite des injections quiniques, et il a fallu des circonstances particulières pour donner lieu à cette grave complication ; le malade a eu, paraît-il, une paratyphoïde en même temps que le paludisme, ce qui a dû favoriser la nécrose ; d'autre part, les injections hypodermiques semblent bien avoir été répétées trop souvent sur les mêmes points.

Le chirurgien qui traite le malade estime que la guérison nécessitera plusieurs mois et il est à craindre que les cicatrices gênent pendant longtemps le malade dans la position assise.

Il est à remarquer que le malade, malgré le traitement quinique énergique qu'il a subi à Salonique, a eu plusieurs rechutes de fièvre palustre depuis son rapatriement.

Des accidents semblables à celui que je viens de relater ne doivent pas faire condamner la méthode des injections hypodermiques de quinine qui rend de très grands services dans le traitement du paludisme, mais ils montrent qu'il faut user avec prudence de cette méthode, en la combinant notamment à la méthode par ingestion, et en se servant de solutions suffisamment étendues des sels de quinine.

Décès du Professeur Oswaldo Cruz

Le Président. — J'ai le grand regret d'avoir à annoncer la mort du Professeur Oswaldo Cruz, membre associé de notre Société.

Le Professeur Oswaldo Cruz, Directeur de l'Institut de Manguinhos, avait acquis au Brésil par ses travaux scientifiques, et par les services rendus à son pays, une haute situation. La grande part prise par notre regretté Collègue dans l'assainissement de la ville de Rio de Janeiro restera son principal titre de gloire. Depuis de nombreuses années la capitale du Brésil était périodiquement épouvée par de graves épidémies de fièvre jaune, grâce aux mesures énergiques prises sous l'habile direction

d'OSWALDO CRUZ, grâce surtout à la disparition des gîtes de *Stegomyia*, la fièvre jaune a disparu de Rio de Janeiro et de nombreuses existences ont été sauvées. OSWALDO CRUZ a travaillé activement aussi à l'assainissement de la vallée de l'Amazone.

Depuis 1909, l'Institut de Manguinhos qui a pris le nom d'Institut Oswaldo Cruz publie des Mémoires d'un grand intérêt qui font grand honneur aux collaborateurs et aux élèves d'OSWALDO CRUZ.

Au nom de la Société de pathologie exotique, je m'associe aux regrets unanimes que la mort d'OSWALDO CRUZ a suscités au Brésil et j'adresse des condoléances très sincères à la famille et aux collaborateurs de notre très regretté Collègue.

COMMUNICATIONS

Existe-t-il des kystes à plus de quatre noyaux chez Entamœba dysenteriæ ?

Par C. MATHIS et L. MERCIER

Dans une note récente (C. Mathis et L. Mercier 1917[a]) sur l'identification des kystes des Entamibes intestinales de l'Homme, nous avons établi :

1° Que les kystes mûrs typiques d'*Entamœba dysenteriæ* se caractérisent par la présence de quatre noyaux, d'un chromidium et par leurs diamètres qui mesurent, sur le frais, 12 μ 5 et 14 μ. Les kystes correspondant à ces deux ordres de dimensions se rencontrent en nombres sensiblement égaux.

2° Que les kystes mûrs typiques d'*E. coli* sont pourvus de huit noyaux et n'ont jamais de chromidium. Leurs dimensions les plus fréquentes sont, sur le frais, 16 μ 5, 18 μ et 19 μ 5.

3° Que certains kystes atypiques, c'est-à-dire des kystes à quatre noyaux, sans chromidium, et dont les dimensions sont comprises entre 14 μ et 16 μ, ne peuvent être rapportés avec certitude à l'une ou à l'autre Entamibe. De tels kystes, en effet, peuvent être aussi bien des stades quadrinucléés d'*E. coli* que des kystes mûrs d'*E. dysenteriæ* sans chromidium. Mais nous avons montré que, malgré la présence de ces kystes atypiques, il est toujours possible de décider si, dans une selle, il existe seulement des kystes de l'une ou de l'autre espèce ou des deux à la fois.

Nous avons admis avec tous les auteurs, et en particulier avec Hartmann (1912), que les kystes mûrs d'*E. dysenteriæ* n'ont jamais plus de quatre noyaux. Pour nous, il ne fait aucun doute que tous les kystes à huit noyaux doivent être rapportés à *E. coli*. Or, Kuenen et Swellengrebell (1913) et, tout récemment encore, Swellengrebel et Schiess (1917), n'ont pas hésité à attribuer à *E. dysenteriæ* des kystes à huit noyaux. Cette

affirmation, si elle était justifiée, supprimerait un caractère différentiel important pour la diagnose des deux Entamibes intestinales de l'Homme. Il nous paraît donc nécessaire d'examiner de près les arguments que ces auteurs apportent en faveur de leur thèse.

C'est au cours de recherches sur les Entamibes, faites à Medan (Deli-Sumatra), que KUENEN et SWELLENGREBEL (1913) disent avoir constaté, dans les selles d'un dysentérique, la présence de ces kystes à huit noyaux. A l'appui de leur manière de voir, ils indiquent : 1° qu'ils n'ont jamais observé *E. coli* chez leur malade ; 2° que ces kystes à huit noyaux ne présentent pas la membrane d'enveloppe à double contour caractéristique, d'après eux, des kystes d'*E. coli*.

A notre avis, ces arguments ne nous paraissent pas suffisants pour entraîner la conviction.

En effet, l'appréciation de l'épaisseur de la membrane kystique n'est pas toujours facile à faire et il est illusoire de vouloir séparer les kystes des deux Entamibes intestinales de l'Homme à l'aide de ce caractère morphologique. Il n'est d'ailleurs pas toujours possible de constater la présence de la membrane kystique et JAMES (1914) note que, même chez *E. coli*, il est difficile, dans bien des cas, d'affirmer si l'on se trouve en présence d'un kyste ou d'une amibe mobile multinucléée.

D'autre part, KUENEN et SWELLENGREBEL n'ont pas prouvé d'une façon irréfutable qu'*E. coli* n'existait pas chez leur dysentérique. On sait, en effet, la difficulté qu'il y a, dans une infection double, de séparer les formes amibiennes mobiles d'*E. coli* de certaines formes végétatives d'*E. dysenteriæ* du type *tetragena*. Quant aux kystes à huit noyaux qu'ils rapportent à l'Amibe de la dysenterie, il faut remarquer qu'ils sont dépourvus de chromidium et plus volumineux que les kystes mûrs typiques de cette Entamibe. Ils rentrent dans les dimensions que l'on attribue aux kystes d'*E. coli*. En admettant même que les diamètres des kystes à huit noyaux vus par KUENEN et SWELLENGREBEL aient été dans les limites des dimensions des kystes tétragènes, on ne serait pas encore en droit de les considérer comme n'appartenant pas à l'Amibe banale du colon.

La majorité des auteurs, en effet, qui ont étudié *E. coli* reconnaissent que certains kystes à huit noyaux de cette Entamibe sont de même taille ou de taille plus petite que les kystes typiques

d'*E. dysenteriæ* et Wenyon (1913), en particulier, aurait même observé des kystes n'ayant que 9 μ de diamètre. Quant à James (1914), qui a rencontré deux fois des kystes à huit noyaux de 11 μ 5, il se demande, sans se prononcer, s'il faut les rapporter à *E. coli* ou à *E. dysenteriæ*.

Tout récemment, dans une communication à la Société de Pathologie Exotique, Swellengrebel, en collaboration avec Schiess (1917), a de nouveau affirmé l'existence de kystes à huit noyaux chez *E. dysenteriæ*. Comme ces auteurs n'apportent aucune nouvelle preuve à l'appui de leur observation, nous n'ajouterons rien aux critiques que nous venons de formuler. Toutefois, nous ferons remarquer qu'il eût été désirable que ces auteurs fissent connaître dans quelle proportion ils ont rencontré ces kystes à huit noyaux.

En ce qui nous concerne, nous avons eu l'occasion d'examiner de nombreux cas d'infections pures à *E. dysenteriæ* et jamais nous n'avons vu de kystes à huit noyaux.

Nous sommes de plus en désaccord avec Kuenen et Swellengrebel au sujet de la taille maxima et des dimensions les plus fréquentes qu'il convient d'attribuer aux kystes d'*E. dysenteriæ*. Si nous examinons le graphique (fig. 1) donné par ces auteurs

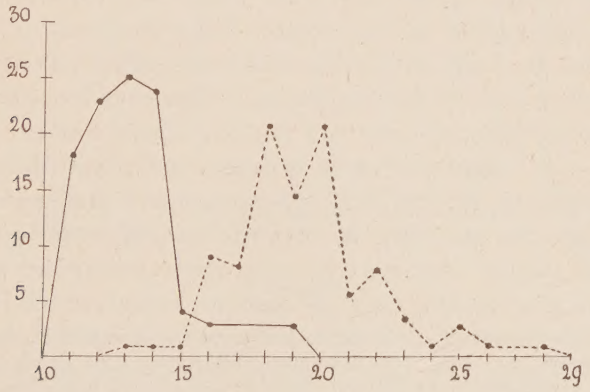


Figure 1

Graphique correspondant à la mensuration de 100 kystes d'*E. dysenteriæ* et de 100 kystes d'*E. coli* (d'après Kuenen et Swellengrebel). — Les diamètres des kystes sont portés en abscisses de μ en μ. Les nombres portés en ordonnées indiquent le nombre de kystes correspondant aux différents diamètres.

E. dysenteriæ ————————
E. coli ----------

et correspondant aux dimensions de cent kystes d'*E. dysenteriæ*, nous constatons qu'ils admettent que le diamètre maximum peut atteindre 19 μ et que les grandes fréquences sont 12 μ, 13 μ, 14 μ.

Or, de même que tous les observateurs, nous n'avons jamais rencontré de kystes à quatre noyaux d'*E. dysenteriæ* mesurant plus de 15 μ de diamètre sur le frais. D'autre part, la mensuration d'un grand nombre de kystes à quatre noyaux sur préparations fixées au sublimé alcoolo-acétique et colorées à l'hématoxyline ferrique et à l'éosine, nous a permis d'établir que les plus grandes fréquences sont de 10 μ et 11 μ 5, dimensions qui correspondent, comme nous l'avons déjà indiqué, à 12 μ 5 et à 14 μ sur le frais. Ces fréquences sont mises en évidence par le

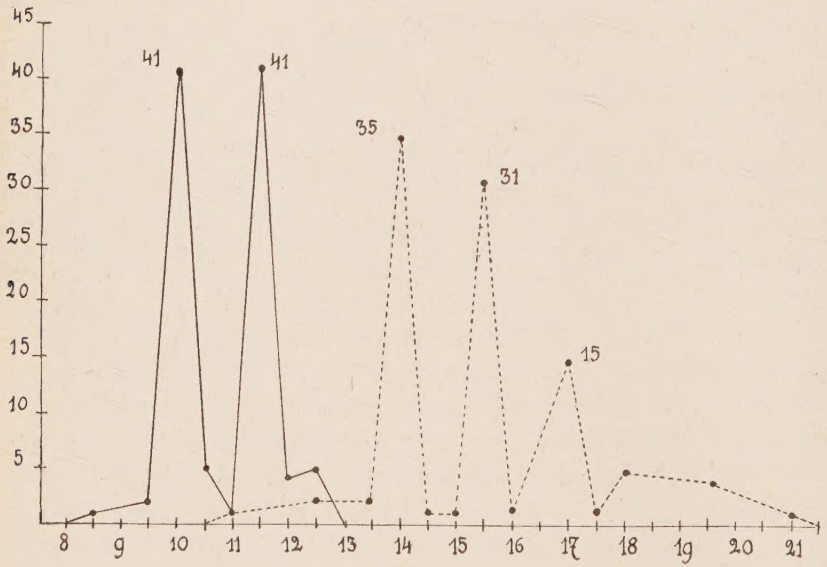


Figure 2

Graphique correspondant à la mensuration de 100 kystes d'*E. dysenteriæ* et de 100 kystes d'*E. coli*. Les diamètres des kystes sont portés de 0 μ, 5 en 0 μ, 5 en abscisses. Les nombres portés en ordonnées indiquent le nombre deskystes correspondant aux différents diamètres.

E. dysenteriæ ————————
E. coli ·····

graphique ci-contre (fig. 2) où sont portés en abscisses les diamètres des kystes de 0 μ 5 en 0 μ 5 et en ordonnées le nombre de kystes correspondant aux différentes dimensions. L'expérience

nous a montré que, pour faire ressortir les grandes fréquences, il est nécessaire de mesurer environ deux cents kystes. C'est ce que nous avons fait, mais afin d'obtenir un tracé susceptible d'être comparé à celui de Kuenen et Swellengrebel, nous avons ramené à cent le nombre de kystes mesurés. Un simple coup d'œil montre que notre graphique diffère notablement de celui donné par ces auteurs et cela principalement par la présence d'une vallée séparant les deux grandes fréquences.

Nous avons appliqué le même procédé biométrique à l'étude des kystes d'*E. coli* et nous avons obtenu pour cent kystes à huit noyaux, mesurés sur préparations fixées et colorées, un graphique dont les trois sommets correspondent sur le frais à 16 μ 5, 18 μ et 19 μ 5. Ce second tracé diffère également de celui donné par Kuenen et Swellengrebel pour la même entamibe, mais nous ne nous expliquons pas les causes de cette divergence.

Des recherches ultérieures permettront de décider lesquels de ces graphiques sont exacts.

Si personne, à l'exception de Kuenen et Swellengrebel et de Swellengrebel et Schiess, n'a signalé chez *E. dysenteriæ* l'existence de kystes à plus de quatre noyaux, beaucoup d'auteurs, au contraire, ont mentionné la présence de kystes à plus de huit noyaux chez *E. coli* (1). C'est ainsi que Casagrandi et Barbagallo (1897), Schaudinn (1903), Hartmann et Whitmore (1912), James (1914), ont signalé chez cette Entamibe des kystes renfermant de neuf à seize noyaux. La proportion de ces kystes par rapport aux kystes à huit noyaux est très variable suivant le moment où les selles d'un individu sont examinées. Alors que, dans certaines selles, il est impossible d'en déceler, dans d'autres ils sont relativement fréquents. Sans vouloir nous prononcer ici sur le rôle de ces kystes, nous pensons qu'il faut les considérer, non comme des éléments atypiques, mais comme des formes faisant partie de l'évolution normale du parasite et se rapportant à des phénomènes de schizogonie ainsi que nous le montrerons ultérieurement. Or, nous savons que ce mode de multi-

(1) Chez *E. ranarum*, Dobell (1909) n'avait décrit que des kystes à quatre noyaux; or, Epstein et Ilowaisky (1914) auraient observé la présence de kystes octonucléées. Nöller (1912) dit avoir rencontré une fois un kyste à huit noyaux chez *E. aulastomi*, espèce qu'Alexeieff (1912) considère comme identique à *E. ranarum*. Nous-mêmes (Mathis et Mercier, 1917[b]), chez *E. legeri*, Entamibe très voisine de l'amibe banale du colon, nous avons noté fréquemment la présence de kystes à plus de huit noyaux.

plication végétative, admis pour *E. coli*, n'existe pas chez *E. dysenteriæ*. Ainsi s'expliquerait la présence de kystes à plus de huit noyaux chez l'Amibe banale du colon et l'absence de kystes à plus de quatre noyaux chez l'amibe de la dysenterie.

En résumé, dans l'état actuel de nos connaissances, l'existence de kystes à huit noyaux chez *E. dysenteriæ* n'est nullement démontrée et les observations de KUENEN et SWELLENGREBEL et de SWELLENGREBEL et SCHIESS sont, à notre avis, très discutables. Elles n'ont été jusqu'ici confirmées par aucun autre auteur et ne concordent pas avec nos propres recherches.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1897. CASAGRANDI et BARBAGALLO. *Entamœba hominis* s. *Amœba coli* (LÖSCH). Studio biologico e clinico. *Annali d'Igiene Sperimentale*, t. VII, p. 103.

1909. DOBELL. Researches on the intestinal Protozoa of Frogs and Toads. *Quart. Journ Micr. Sc.*, t. LIII, p. 201.

1914. EPSTEIN et ILOWAISKY. Recherches sur les Amibes parasites. *Journ. de la Section Zool. de la Soc. imp. des Amis des Sc. Nat.*, t. II, n° 1 (en russe).

1912. HARTMANN. Untersuchungen über parasitische Amöben. II. *E. tetragena. Arch. f. Protist.*, t. XXIV, p. 163.

1912. HARTMANN et WHITMORE. Untersuchungen über parasitische Amöben. III. *E. coli. Arch. f. Protist.*, t. XXIV, p. 182.

1914. JAMES. A Study of the Entamœba of Man in the Panama Canal Zone. *Ann. of Trop. Med. a. Parasit.*, t. VIII, n° 2, p. 133.

1913. KUENEN et SWELLENGREBEL. Die Entamöben des Menschen und ihre praktische Bedeutung. *Centralbl. f. Bakt., I., Origin.*, t. LXXI, p. 378.

1917[a]. MATHIS et MERCIER. Identification des kystes des Entamibes intestinales de l'Homme. *Presse Médicale*, Paris, 22 février 1917.

1917[b]. MATHIS et MERCIER. Affinités d'*Entamœba legeri* et d'*E. coli*. *Arch. Zool. exp.*, Notes et Revue (en voie de publication).

1912. NÖLLER. *Entamœba aulastomi* Nov. Spec. eine neue parasitische Amöbe aus dem Pferdeegel. *Arch. f. Protist.*, t. XXIV, p. 195.

1903. SCHAUDINN. Untersuchungen über die Fortpflanzung einiger Rhizopoden. *Arb. a. d. kaiserl. Gesundh.*, t. XIX, p. 547.

1917. SWELLENGREBEL et SCHIESS. Quelques remarques sur la morphologie d'*E. histolytica* et la valeur diagnostique de l'infection rectale des Chats. *Bull. Soc. pathol. exot.*, t. X, p. 13.

1913. WENYON. The Morphology of the intestinal Amœba of Man. *British med. Journ.*, p. 1287.

Cas de Paludisme autochtone contracté dans l'Aisne

Par E. ROUBAUD

Il s'agit d'un soldat d'infanterie, originaire du département de l'Indre et n'ayant aucun antécédent colonial ni paludéen. Cet homme était au front dans le secteur de l'Aisne, à Berry-au-Bac, depuis le 17 février 1916. Le 29 août, à Cauroy, où il cantonnait depuis quelque temps, ont débuté des accès de fièvre qui ont nécessité son évacuation. L'examen microscopique, pratiqué au laboratoire d'Armée, a révélé la présence des hématozoaires et permis d'établir le diagnostic Après traitement le malade, ayant eu des rechutes multiples pendant le cours de sa convalescence, s'est présenté une première fois dans notre service à l'Institut Pasteur, le 29 novembre. Les parasites n'étaient pas visibles mais on notait 40 o/o d'éléments mononucléés divers. L'état général mauvais a nécessité l'entrée à l'Hôpital Pasteur. Le 23 janvier un nouvel examen du sang ne permettait pas non plus de déceler les hématozoaires, mais la mononucléose restait élevée. Enfin le 14 février on notait dans le sang la présence de nombreuses formes de *Pl. vivax*. Le traitement continue actuellement.

Comme je l'ai dit plus haut, cet homme n'a jamais été en contact direct, ni avant ni depuis la guerre, avec des éléments coloniaux; toutefois, à l'époque où ont débuté les accès, des contingents marocains tenaient la gauche du secteur. Les moustiques étaient abondants. A la même époque, le malade a eu connaissance d'un deuxième cas de paludisme survenu chez un homme du même régiment, appartenant à une autre compagnie et qui fut évacué pour le même motif. Ce deuxième malade aurait fait une rechute dans le courant de septembre dernier. Je n'ai pas eu confirmation hématologique de cet autre cas. Il serait intéressant de rechercher systématiquement le paludisme dans cette région du front français.

Cas suspects d' *East coast fever* au Congo

Par RENÉ VAN SACEGHEM

Il est généralement admis que la cause étiologique de l'*East coast fever* est *Theileria parva* (1). Pourtant certains auteurs, entre autres : ROBERTSON, OLLWIG et FÜLLEBORN, ont émis l'opinion que l'agent spécifique pourrait être un Virus filtrant. Ils basent leur manière de voir sur le fait que l'*East coast fever* ne produit pas d'anémie, qu'elle n'est pas directement transmissible et qu'après guérison l'animal acquiert une immunité stérile, ce qui est exceptionnel pour les infections à piroplasmes, qui laissent chez les guéris un sang infectant pour les animaux neufs.

En plus, il est impossible de différencier au point de vue morphologique la forme sanguine de *Theileria parva* d'avec *Theileria mutans* et ces deux soi-disant espèces ne seraient que des variétés d'une espèce unique.

Les recherches de GONDER, ainsi que le fait que les corpuscules de KOCH (*Theileria parva*) n'ont été retrouvés avec certitude que dans des cas bien établis d'*East coast fever*, ne plaident pas en faveur de cette manière de voir.

J'ai observé au Congo (Zambi-Bas Congo) chez des bovidés une affection qui s'est présentée avec des symptômes cliniques et des lésions qui rappellent absolument l'*East coast fever* et dans laquelle il m'a été impossible de mettre les corpuscules de KOCH en évidence.

Les malades présentaient de la fièvre, de l'inappétence, une démarche difficile, une parésie des membres postérieurs et l'hypertrophie des ganglions.

Quelques heures avant la mort, la parésie de l'arrière-train devenait telle que les animaux se laissaient choir sur le sol pour ne plus se relever.

Jamais je n'ai observé d'hémoglobinurie. Dans certains cas des bêtes, qui semblaient absolument saines le matin au sortir du

(1) VAN SACEGHEM, Etude sur l'*East Coast fever*. *Bull. Agr. du Congo Belge*, 1913.

Kraal, tombaient en route le soir au retour et mouraient sur place durant la nuit.

Des examens très minutieux écartent absolument la trypanosomiase, la piroplasmose, l'anaplasmose ou un empoisonnement.

A l'autopsie on trouvait un foie hypertrophié d'une couleur jaune serin. Tous les ganglions étaient hypertrophiés et hémorragiques. Les reins, le foie étaient parsemés d'infarcti blanc jaunâtre. La rate n'était pas hypertrophiée. Dans l'intestin on trouvait des lésions d'entérite hémorragique.

A l'examen microscopique du sang, j'ai retrouvé dans les globules rouges de très rares formes en bâtonnet, identiques aux *Theileria*.

Dans les organes internes, foie, rate, reins, ganglions, je n'ai pu retrouver les corpuscules de Koch. Le manque de matériel d'expérience ne m'a pas permis de faire des essais de transmission.

La maladie n'a sévi que dans un troupeau isolé ; tous les animaux atteints sont morts et la mortalité s'est élevée en quelques mois à 40 o/o.

Ce n'est qu'à l'*East coast fever* ou à une maladie inconnue que je puis rattacher ces cas. Des nouvelles recherches me permettront, j'espère, d'élucider cette question.

Piroplasme et microfilaire d'un Edenté, le *Bradypus tridactylus* Linné

Par M. LEGER et P. MOUZELS

Chez les Edentés de la Guyane française, Mesnil et Brimont (1) ont déjà signalé divers hématozoaires : *Endotrypanum* et trypanosome de *Choloepus didactylus*, trypanosome et microfilaire de *Tamandua tridactyla*, microfilaire de *Bradypus tridactylus*.

(1) F. Mesnil et E. Brimont. *C. R. Soc. Biologie*, t. 65, 5 déc. 1908, p. 581 ; t. 69, 16 juillet 1910, p. 148 ; t. 72, 1er juin 1912, p. 884. — E. Brimont. *C. R. Soc. Biologie*, t. 67, 17 juillet 1909, p. 169.

Ce dernier animal, vulgairement appelé « Aï », héberge aussi dans son sang un parasite endoglobulaire, dont il convient de faire un piroplasme.

L'Aï, capturé à St-Jean du Maroni, a vécu en captivité une semaine sans paraître aucunement malade ; il a été sacrifié au bout de ce temps, ne voulant prendre, spontanément, aucune nourriture.

Les parasites étaient non rares et revêtaient des aspects variés.

La forme la plus commune est un tout petit hématozoaire de o μ 5 à o μ 8, ovalaire, à peu près entièrement occupé par un noyau irrégulier, franchement coloré en rouge ; le protoplasma est toujours à peine teinté.

D'autres parasites mesurent 1 à 2 μ ; ils sont ovalaires, en poire ou en flamme courte ; le protoplasma est plus dense à la périphérie ; le noyau est représenté tantôt par un amas compact de chromatine, tantôt par un filament grêle, renforcé de distance en distance par des sortes de nœuds, et qui prend les dispositions les plus variées, en arc, en hélice, en vrille, en accent circonflexe. Dans les hématozoaires à chromatine dense et concentrée, il apparaît souvent une seconde formation nucléaire, de teinte plus violacée, assimilable à un blépharoplaste.

Des éléments bacilliformes existent, mais sont d'une excessive rareté. Les uns représentent un véritable bacille de 1 μ environ, exclusivement formé en apparence de chromatine dense. Les autres ont l'aspect « en allumette », pour employer la comparaison fort juste de FRANÇA (1). Légèrement arqués, ils mesurent environ 2 μ de largeur ; le noyau peut se trouver dans l'extrémité dilatée et est alors arrondi, ou dans l'extrémité effilée et offre l'apparence d'un fuseau chromatinien dense.

Les formes de division restent petites, ne dépassent guère 2 μ de diamètre ; elles sont, pour la plupart, assez régulièrement arrondies. La chromatine s'est fragmentée en petits amas irréguliers au nombre de 2, 4, 5 ou 6. Les formes dites « en croix » ou « en carrés », avec 4 grains chromatiques ne sont pas plus fréquentes que celles avec 6 noyaux. Lorsque la segmentation est complète, chaque noyau est entouré d'une zone de protoplasma si tenue qu'elle passe inaperçue au premier abord.

Nous avons rencontré 3 parasites libres, assez rapprochés l'un

(1) FRANÇA. *Centr. f. Bakter.*, t. 67, 1912, nº 3.

de l'autre, comme si la libération venait de se produire : petits corps ovalaires, de 0 μ 50 à 0 μ 75, avec protoplasma plus dense à l'extrémité où ne se trouve pas le noyau.

Les globules rouges parasités sont de taille normale et paraissent intacts. Les autres hématies ne présentent non plus aucune altération morphologique ou tinctoriale : pas d'anisocytose ni de polychromatophilie, absence de granulations basophiles ou réticulo-filamenteuses. Nous n'avons pas non plus trouvé ces éléments endoglobulaires connus sous le nom de « marginal points » que Theiler (1) a considéré comme un parasite spécial, *Anaplasma marginale*, et que d'autres auteurs regardent comme un stade de l'évolution des piroplasmes ou comme de nature non parasitaire. La formule leucocytaire n'indique ni mononucléose ni polynucléose.

Ajoutons qu'il est exceptionnel de trouver 2 parasites dans un même globule et que l'hématozoaire est au voisinage de la périphérie sans être cependant tout à fait marginal.

L'examen de frottis de divers organes ne nous a rien révélé de particulier. Notons seulement l'absence de ces « granules plasmatiques » que Koch a signalés dans la rate de bœufs infectés par *Theileria parva* et dont Gonder (2) veut faire des stades de développement du parasite.

Ce piroplasme de *Bradypus tridactylus* entre dans le genre *Theileria* que Bettencourt, França et Borges (3) ont créé en 1907, pour les piroplasmes dont certains éléments sont bacilliformes, et qui, en se divisant, donnent des formes en croix, à protoplasma très pauvre, et presqu'uniquement constituées par de la chromatine. Il constitue, à notre avis, une espèce nouvelle, et nous proposons de l'appeler *Theileria Brimonti*, en hommage à notre pauvre ami Brimont qui le premier en Guyane s'est occupé de protistologie, et dont la mort a interrompu une carrière scientifique qui s'annonçait des plus belles.

Sur l'Edenté piroplasmé nous avons rencontré un Ixodidé, se rapportant au genre *Amblyomma*, et, d'après la clef analytique indiquée par H. de Beaurepaire Aragao (4), à l'espèce *Amblyomma varium* Koch.

(1) Theiler. *Bull. Soc. Path. exotique*, t. 3, 1910, p. 135.
(2) Gonder. D'après analyse de *Bull. Inst. Pasteur* 1911, p. 221.
(3) Bettencourt, França et Borges. *Arch. I. Bact. Camara Pestana*, 1907.
(4) H. de Beaurepaire Aragao. Notes sur les ixodidés du Brésil. *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 1911, t. 3, p. 145.

*
* *

Dans les frottis de sang et surtout du poumon de l'Aï, nous avons vu une microfilaire que nous identifions à *Mf. Kerandeli* BRIMONT (1). Comme BRIMONT n'a donné qu'une très courte description, en quatre lignes, se réservant une étude ultérieure plus complète, nous croyons bon de revenir sur cette microfilaire et d'indiquer les caractéristiques non encore signalées.

L'embryon, sans gaine, mesure de 175 μ à 200 μ ; quelques spécimens, plus contractiles, n'ont que 110 μ.

L'extrémité antérieure est arrondie. La postérieure s'atténue progressivement à partir du dernier quart, mais sans devenir filiforme.

La largeur est de 3 μ 25 à la partie centrale ; elle est de 3 μ au tiers antérieur et seulement de 1 μ 75 au dernier cinquième du corps.

En plus d'une tache céphalique toujours bien nette, on note deux autres espaces clairs :

Le 1er, un peu en arrière du premier quart du corps, est sous forme d'une coupure complète à bords obliques parallèles.

Le 2e très long est, par contre, très peu large, occupant à peine la moitié de la largeur de l'embryon ; il est manifestement en avant du milieu du parasite.

La colonne cellulaire, en général dense, se raréfie en deux endroits toujours les mêmes : dans la portion contiguë à la tache céphalique, et immédiatement en arrière du deuxième espace clair : là on distingue un canalicule qui, partant de la tache, s'enfonce, légèrement sinueux, entre les cellules sur une longueur de 8 à 10 μ.

Les dimensions suivantes peuvent être indiquées comme moyennes de *Microfilaria Kerandeli :*

Tache céphalique	4 μ 50
De là à 1er espace clair	37 μ 50
De là à 2e espace clair	23 μ
2e espace clair	5 μ
De là à extrémité postérieure	105 μ

Institut d'Hygiène de Cayenne.

(1) BRIMONT. *loc. cit.*

Résistance globulaire dans l'ankylostomiase

Par Marcel LEGER

La détermination de la Résistance globulaire dans l'Ankylostomiase n'a encore été effectuée, à notre connaissance, que par Darré (1), et dans un cas unique. Comme nos résultats sont diamétralement opposés à celui apporté devant la Société par notre collègue, nous croyons utile de présenter ici les recherches que nous avons pratiquées, sur des transportés, à l'Hôpital Colonial de Cayenne.

Nous avons opéré avec des hématies déplasmatisées suivant le procédé Widal-Abrami, et une solution de NaCl fondu à 9 0/00. Le sang était prélevé au pli du coude et reçu dans la solution salée.

Pour apprécier les divers degrés d'hémolyse, nous empruntons la notation indiquée par Chauffard et Troisier (2). H = début de l'hémolyse (teinte jaunâtre très faible) ; H1 = hémolyse facilement appréciable (teinte jaune) ; H2 = hémolyse franche (teinte rosée) ; H3 = hémolyse totale (teinte rougeâtre), résistance maxima de certains auteurs. Avec Chauffard et Troisier, nous faisons remarquer que, si H3 correspond en théorie à la disparition macroscopique du culot, il subsiste en réalité, pour ainsi dire toujours, un léger dépôt globulaire. H3 comporte donc une certaine appréciation arbitraire de l'expérimentateur.

Nous avons vérifié notre technique en recherchant la résistance globulaire de sujets sains ou paludéens chroniques (non en période d'infestation sanguine), résistance globulaire que nous avons trouvée normale.

Nos recherches portent sur le sang de huit ankylostomiasiques (infestation par *Necator americanus*) ; nous ne retenons de leurs observations, banales par ailleurs, que les diverses recherches hématologiques.

Observations. — 1° H. Mle 34.316, arrivé en Guyane en 1904. Première entrée à l'hôpital. Pas de paludisme. Hémoglobine = 22 0/0. Globules rouges = 1.540.000 par mm³. Globules blancs = 16.000 par mm³ (Poly-neutro = 48 0/0 ; Lympho = 31.33 0/0 . Grands Mono = 14,33 0/0 ; Eosino = 5,33 0/0 ; Mastzelle = 1 0/0).

R. Gl. H = 0,46 ; H1 = 0,40 ; H2 = 0,36 ; H3 = 0,24.

2° H. Mle 11.552, arrivé en Guyane en 1907. Première entrée à l'hôpital. Pas de paludisme.

R. Gl. H = 0,44 ; H1 = 0,42 ; H3 = 0,36 ; H3 = 0.28.

(1) H. Darré. Sur un cas d'anémie ankylostomiasique avec fragilité globulaire et ictère hémolytique. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1909, t. II, p. 97.

(2) A. Chauffard et J. Troisier. *in* Traité du sang de A. Gilbert et M. Weinberg, t. I, p. 227, Baillière, Paris, 1913.

3° H. Mle 36.507, arrivé en Guyane en 1908. Plusieurs entrées antérieures pour anémie. Pas d'hématozoaires du Paludisme. Hém. = 38 0/0 ; Gl. r. = 1.490.000 ; Gl. bl. = 6.000 (P. n. = 39,33 0/0 ; L. = 49 ; M. = 6,33 ; E. = 5 ; Ma = 0,33).

R. Gl. H = 0,44 ; H1 = 0,38 ; H2 = 0,32 ; H3 = 0,28

4° D. Mle 41.149, arrivé en Guyane en 1913. Fièvres palustres la semaine précédente, avec présence de *Plasmodium præcox*. Hém. = 40 0/0 ; Gl. r. = 2.220.000 ; Gl. b. 4 000 (P. n. = 60,66 0/0 ; L. = 24 ; M. = 5,33 ; E. = 8,66 ; Ma. = 1,33).

R. Gl. H = 0,44 ; H1 = 0,42 , H2 = 0,36 ; H3 = 0,26.

5° B. Arrivé en Guyane en 1908. Entrée antérieure pour asthme. Hém. = 72 0/0 ; Gl. r. = 2.560.000 ; Gl. b. = 10.000 (P. n. = 25,60 0/0 ; L. = 7,33 ; M. = 3,66 ; E. = 63 ; Ma. = 0,33).

R. Gl. H = 0,44 ; H1 = 0,36 H2 = 0,28 ; H3 = 0,24.

6° B. Mle 11.240, arrivé en Guyane en 1904. Très nombreuses entrées antérieures pour « anémie » ou ankylostomiase. A déjà été traité trois fois sans succès. Hém. = 30 0/0 ; Gl. r. = 1.600.000 ; Gl. b. = 12.000 (P. n. = 42 0/0 ; L. = 22,66 ; M. = 22 ; E. = 11 ; Ma = 2,33).

R. Gl. H. = 0,44 ; H1 = 0,38 ; H2 = 0,36 ; H3 = 0,24.

7° D. Mle 36.923, arrivé en Guyane en 1908. Fièvres palustres la semaine précédente, avec présence de *Plasmodium præcox*. Hém. = 63 0/0 ; Gl. r. = 2.930.000 ; Gl. b. = 6.000 (P. n. = 52,33 ; L. = 25,33 ; M. = 19 ; E. = 3 ; Ma. = 0,33).

R. Gl. H = 0,40 ; H1 = 0,34 ; H2 = 0,26 ; H3 = 0,22.

8° V. Mle 12.202 : arrivé en Guyane en 1911. Fièvres palustres la semaine précédente, avec *Plasmodium præcox*. — Hém. = 27 0/0 ;

Gl. r. = 1 200.000 ; Gl. b. = 7.000 ; (P. n. = 61,66 0/0 ; L. = 23,33 ; M. = 5,66 ; E. = 9,33).

R. Gl. H. = 0,38 ; H1 = 0,34 ; H2 = 0,28 ; H3 = 0,22.

En résumé, nous avons rencontré chez nos huit ankylostomiasiques :

Début de l'hémolyse (H.).1 fois normal (0,46) : 5 fois légèrement retardé (0,44) ; 2 fois manifestement retardé (0,40 et 0,38).

Hémolyse franche (H2). 3 fois manifestement retardée (0,36) ; 5 fois très retardée (0,34 à 0,26).

Hémolyse complète (H3). 2 fois très retardée (0,28) ; 6 fois extrêmement retardée (0,26 à 0,22).

Nous n'avons constaté aucune proportion entre l'augmentation de la Résistance globulaire et la diminution du taux de l'hémoglobine ou du nombre des hématies.

Il n'y a non plus aucune corrélation avec l'intensité de l'éosinophilie sanguine.

Chez beaucoup de nos ankylostomiasiques, l'hyperrésistance constatée rappelle celle relevée par Et. May (1) après soustraction répétée de sang : la *résistance minima* reste à peu près normale ;

(1) Et. May, *C. R. Soc. Biologie*, 21 juin 1913.

la *résistance maxima* est par contre manifestement augmentée.

Dans d'autres cas il y a relèvement sensible des divers degrés de l'hémolyse, véritable déviation de la courbe vers la droite, analogue à celle que Itami et Pratt (1), puis Snapper (2), ont constatée dans l'anémie consécutive à l injection de chlorhydrate de phénylhydrazine.

L'Ankylostomiase se caractérise donc, dans l'ensemble, par l'augmentation de la résistance globulaire ; de plus la courbe de l'hémolyse présente une physionomie spéciale : elle est non seulement retardée, mais encore très prolongée. Tandis que l'étendue de la Résistance est normalement mesurée par un écart de 6 tubes (0,40 à 0,34), elle est, dans nos observations, mesurée par des écarts de 8, 9, et même 10 tubes.

Pour expliquer l'hyperrésistance dans les cas d'ictère par rétention, Ribierre, après expérimentation sur l'animal, a émis l'hypothèse que l'organisme, à la suite de l'hémolyse produite par les sels biliaires, fabrique des hématies d'une résistance plus forte. On pourrait admettre que, dans l'ankylostomiase, la toxine agit à la facon des sels biliaires.

Nos résultats s'opposent, d'une façon absolue, à celui que Darré a communiqué en février 1909.

Chez le Missionnaire, dont il rapporte l'intéressante observation, la résistance globulaire, étudiée à plusieurs reprises, était notablement diminuée. L'hémolyse commençait dans les solutions contenant 0,58 o/o de NaCl. La résistance maxima n'est pas indiquée.

Le malade s'était infesté au Congo, d'où il avait été rapatrié, 8 mois auparavant, à la suite de 2 accès graves de fièvre bilieuse hémoglobinurique. L'anémie était très marquée (hémoglobine = 20 o/o; globules rouges = 2.200.000 par mm^3) ; l'auteur reconnaît qu'elle est imputable, non seulement à l'ankylostomiase, mais aux autres maladies déglobulisantes antérieures. Le sujet avait, en plus, un « ictère léger mais très net » d'origine hémolytique.

Dans la longue discussion qui a suivi la communication de Darré, Bertrand a posé la question de savoir si les lésions san-

(1) S. Itami et J. Pratt *Biochem, Zeitsch.*, t. 18, 1909, p. 302, d'après *Bull. Inst. Pasteur.*

(2) J. Snappes, — *Biochem. Zeitsch.*, t. 43, 1911, p. 256, d'après *Bull. Inst. Pasteur.*

guines observées ne devaient pas être attribuées aux accès antérieurs de fièvre bilieuse hémoglobinurique. Sans nier la possibilité de lésions globulaires dues à cette maladie, DARRÉ maintint son opinion que l'ankylostomiase avait joué le principal rôle chez son malade dans la pathogénie de l'ictère et de la fragilité globulaire.

Nos observations paraissent clore la discussion en donnant raison à BERTRAND. La fragilité globulaire relevée par DARRÉ dans le cas qu'il a rapporté doit, à notre avis, être imputée à la fièvre bilieuse hémoglobinurique antérieure et non à l'infestation du sujet par *Ankylostomum duodenale*.

(*Institut d'Hygiène de Cayenne*).

Spasme laryngé et *Tænia*

Par V. DUPONT

Un petit indigène, d'environ 6 ans, MASS... N'D..., nous est amené par son père à l'Hôpital de Dakar, le 22 juillet 1916, dans un état d'asphyxie extrêmement grave. Tirage sus-sternal considérable, respiration un peu accélérée, mais surtout saccadée ; la muqueuse linguale est violacée, les pupilles dilatées ; l'enfant est sans forces, il ne se tient debout qu'à peine. Le père raconte qu'une dizaine de jours auparavant, au cours d'un repas composé de riz et de poisson, son fils a été pris brusquement de suffocation, qu'il n'y a eu aucune rémission dans son état, qui est allé en s'aggravant. Il en conclut que le petit malade s'est « étranglé » avec une arête de poisson.

Devant la gravité des accidents, on propose la trachéotomie qui est acceptée et pratiquée d'urgence.

L'enfant, à la visite du lendemain, est complètement remis ; il ne souffre pas ; il est souriant ; il respire sans difficulté ; il avale de même. L'examen de la gorge ne montre rien d'anormal ; le doigt, enfoncé jusqu'à l'entrée du larynx ne découvre rien ; l'examen laryngoscopique, pratiqué par le Docteur LECOMTE quelques jours après, ne montre rien d'anormal. Pas de fièvre.

Le 30 juillet et les jours suivants, on essaye de supprimer peu à peu la canule, mais au bout de peu de temps, 15 à 30 m., l'enfant suffoque et il faut réintroduire l'appareil.

A partir du 13 août, on prescrit 1 g. de bromure ; l'enfant arrive petit à petit à rester une heure sans canule. Mais, le 18 août, alors que nous passions la visite dans une salle voisine, on nous appelle en toute hâte : l'enfant suffoquait, et l'infirmier n'avait pu remettre la canule en place. Nous trouvons l'enfant en apnée complète, la langue bleue, les pupilles

dilatées. Après avoir réintroduit la canule, nous pratiquons la respiration artificielle. Au bout de quelques minutes, la respiration spontanée s'établit régulière. L'enfant est très agité dans les heures qui suivent ; le soir, tout rentre dans l'ordre.

Quinze jours après, on tente à nouveau de supprimer la canule; on prescrit du bromure, de la belladone ; mais après une vingtaine de minutes au plus, la suffocation réapparaît, exigeant la mise en place de la canule. Cependant, vers le 23 septembre, l'enfant commence à parler, à chuchoter plutôt.

Deux examens laryngoscopiques, pratiqués par le Docteur Dagorn, donnent le même résultat que le précédent : rien d'anormal. Il s'agit vraisemblablement d'un spasme laryngé, mais de quelle origine? Corps étranger, bride cicatricielle ? La réaction de Wassermann est négative, l'état général est bon et on ne peut suspecter la tuberculose.

Le 20 décembre, on débride légèrement la fistule trachéale. A la suite de cette petite intervention, le malade semble supporter plus facilement la suppression de la canule. Du 20 au 23, celle-ci n'est plus mise en place que la nuit. On tente à partir du 23 de la supprimer définitivement, mais dans la nuit qui suit, le malade suffoque à nouveau et la canule doit être réintroduite. Elle est supprimée du 23 au 26 pendant la journée, sans accident. Le 26, la canule, enlevée le matin, n'est pas remise le soir ; la nuit est bonne pourtant, ainsi que la journée du lendemain ; mais dans la nuit suivante, nous sommes appelés à l'hôpital : l'enfant suffoque et l'on n'arrive pas à réintroduire la canule.

Cette fois, les accidents, bien que dramatiques, ne sont pas graves au point de nécessiter la remise en place de la canule. L'enfant s'agite, trépigne, porte les mains à son cou, paraît terrifié, mais il respire ; le tirage sus-sternal est très fort, mais à la fin de l'inspiration, l'air franchit tout d'un coup la glotte ; l'expiration est très facile. On calme l'enfant avec des compresses chaudes autour du cou, et la nuit s'achève, pénible, mais sans canule.

Quelques jours auparavant, examinant en série les selles de nos malades, nous avons trouvé dans celles de Mass... N'D... quelques anneaux de tænia inerme. Rapprochant le spasme laryngé de la présence du tænia, nous prescrivons le 28 décembre un tænifuge (extrait éthéré de fougère mâle). L'enfant évacue un volumineux paquet de tænia. La nuit suivante se passe tranquille.

Le petit malade quitte l'hôpital le 3 février. Depuis le 26 décembre la canule a été supprimée ; la fistule trachéale s'est cicatrisée. Jamais, depuis l'expulsion de son tænia, notre malade n'a présenté le moindre incident respiratoire.

Il s'agit donc d'un spasme laryngé, grave, ayant à certains jours provoqué des phénomènes d'asphyxie presque mortelle, attribué faussement à l'action d'un corps étranger, paraissant être d'origine reflexe et dû à la présence de *Tænia saginata*. On peut même penser que les troubles présentés par le malade, qui ont cessé aussitôt après l'expulsion du tænia, ont débuté en même temps que l'infestation.

Hôpital indigène de Dakar.

Etude de tumeurs constatées sur une génisse de la race zébu

Par R. Van SACEGHEM

Une génisse zébu, de l'élevage de la Station expérimentale de Zambi, présentait depuis deux ans à la marge de l'anus et de la vulve un grand nombre de tumeurs. A l'inspection ces tumeurs offraient l'aspect de verrues ou papillomes. D'abord en petit nombre, ces verrues s'étaient multipliées; après deux ans, tout le pourtour de l'anus et de la vulve, une grande partie de la queue en étaient couverts. Plusieurs de ces papillomes apparurent aux trayons, aux membres et même j'ai pu en observer à l'intérieur du conduit auditif droit. Cette dernière localisation entraîna la mort de l'animal, en se compliquant de méningite.

Aucune médicamentation n'a pu enrayer la marche envahissante des tumeurs. Les observations que j'ai pu faire établissent que les tumeurs sont contagieuses pour l'animal lui-même qui les porte, elles peuvent se greffer en d'autres régions de la peau. Elles se fixent surtout là où la peau est fine. Je n'ai pu contrôler si les tumeurs sont contagieuses pour d'autres animaux. Des animaux tenus en stabulation côte à côte avec l'animal atteint n'ont montré jusqu'ici aucune infection.

Le papillome est formé d'une base fibreuse surmontée d'une couronne de petits papillomes, très fragiles, d'une couleur rose, transparents, haut de 5 mm. à 1 cm. et large de quelques millimètres. La base de la verrue est composée de tissu fibreux qui circonscrit des espaces dans lesquels on trouve une masse mucogélatineuse. Dans cette mase, se retrouvent des dépôts jaunâtres de forme et de dimensions très variables. Les poils de la région sont englobés dans la tumeur.

Les papillomes sont très vasculaires, l'ablation d'une verrue produit une hémorragie qu'une ligature seule peut arrêter. Un simple frottement, la moindre contusion provoquent des hémorragies en masse.

Ces papillomes se présentent souvent comme une complication de la dermatose (1) chez les bovidés.

Sur ma demande, notre collègue A. Pettit a bien voulu examiner les papillomes en question ; il m'a remis les lignes suivantes :

« Les néoformations, en question, sont limitées périphériquement par l'épiderme qui s'est notablement hyperplasié et qui émet de très nombreux, très profonds et très irréguliers prolongements intra-dermiques. Les ponts inter-cellulaires sont très développés et même certaines cellules de la couche germinative en sont pourvues.

La couche kératinisée est épaissie et, en certains points, assez rares, à la vérité, elle est infiltrée de leucocytes à noyaux polymorphes formant de petits abcès.

Le derme est constitué par du tissu conjonctif au stade téloformatif, souvent très dense, creusé de larges capillaires à parois sclérosées; certains de ces derniers renferment surtout des hématies ; d'autres, exclusivement des leucocytes. L'ensemble formé par les fibres conjonctives et les parois des capillaires est infiltré de cellules dont l'importance varie considérablement suivant les endroits envisagés. En certains points, on n'observe que des cellules éparses ; en d'autres, au contraire, il s'agit d'amas importants. Dans tous les cas, les éléments en question appartiennent soit à la catégorie des cellules embryonnaires, soit surtout à celles des mononucléaires ; parmi ces derniers, on observe quelques cellules plasmatiques ».

(1) Van Saceghem, Dermatose contagieuse des bovidés. *Bull. Soc. Path. Exotique*, 1915, p. 355, et 1916, n° 5, p. 290.

Mémoires

Paludisme « épidémié »

Par CH. GRALL

Le paludisme a été la maladie dominante à l'Armée d'Orient en 1916 ; on peut même dire que, pendant la période estivale, juillet, août, septembre et jusqu'à la mi-octobre, la malaria occupe à elle seule presque totalement la scène morbide.

Ce paludisme, réellement *épidémié*, a été celui de toutes les armées en campagne sur le littoral oriental et occidental de la Méditerranée.

Il a surpris les observateurs:

par la multiplicité des cas,

par leur gravité et leur ténacité,

par la faillite, au moins apparente, de la prophylaxie et de la thérapeutique quiniques,

tous caractères observés dans les épidémies antérieures.

Les chiffres suivants empruntés aux travaux de CAZALAS (1) et de JACQUOT (2) fournissent la preuve que l'endémo-épidémie s'est faite, en Macédoine, aux mêmes époques et dans les mêmes proportions qu'en Lombardie en 1859 et qu'à Rome lors de l'expédition et de l'occupation (1849 à 1853).

Armée d'Italie. 1859.

« Les fiévreux ont atteint le pourcentage de 50 0/0 du contingent total « (il s'agit de l'hospitalisation). Il y a eu environ 100.000 malades et « 2.500 décès, soit 2,50 0/0 entrants et 1,20 0/0 comparativement à l'ef- « fectif ».

« Les fièvres rémittentes, la diarrhée et la dysenterie ont dominé la « constitution médicale pendant toute la durée de la campagne. La pro- « portion est la suivante :

(1) CAZALAS. *Maladies de l'Armée d'Italie.*

(2) JACQUOT. *Lettres médicales sur l'Italie.*

	57 fièvres palustres 26 diarrhées et dysenteries,	} soit, pour l'endémo-épidémie, 83 0/0.	
15 juin	2.000 malades	2 0/0	de l'effectif.
1 juillet	25.000 —	12 0/0	—
4 août	41.700 —	?	—
9 septembre	11.000 —	18 0/0	—
25 octobre	4.200 —	8 0/0	—
1 janvier	1.650 —	2 0/0	—

Campagne et occupation de Rome.

1849.	Mai	232 entrées.
	Juin	376 —
	Juillet	2.558 —
	Août	3.801 —
	Septembre	2.932 —
	Octobre	1.928 —

« Juillet, août et septembre sont les mois les plus fiévreux au point de « vue de la fréquence et de la gravité des accidents ».

1850.	Mai	242 entrées.
	Juin	224 —
	Juillet	379 —
	Août	1.250 —
	Septembre	1.070 —
	Octobre	602 —
1851.	Mai	240 entrées.
	Juin	246 —
	Juillet	499 —
	Août	929 —
	Septembre	505 —
	Octobre	215 —
1852.	Mai	150 entrées.
	Juin	180 —
	Juillet	457 —
	Août	530 —
	Septembre	723 —
	Octobre	295 —
1853.	Mai	184 entrées.
	Juin	188 —
	Juillet	497 —
	Août	1.258
	Septembre	1.388 —
	Octobre	915 —

« La période d'augment de l'endémo-épidémie ne comprend guère que « juillet ; la période d'état embrasse août et septembre ; la décroissance « commence en octobre, elle est aussi lente que l'augment a été rapide et

« sa lenteur est rendue encore plus évidente par les rechutes et les « cachexies (1). »

Armée d'Orient. 1916.

En juillet, août et septembre, la morbidité palustre a presque décuplé. Cette extension s'est produite très brusquement et elle s'est maintenue en plateau pendant toute cette période estivale.

La proportion s'est faite dans les proportions comparatives suivantes :

Mars-avril-mai . . .	100	—
Juin.	200	—
Juillet à octobre . . .	900	—

On le voit, en Macédoine comme en Italie, la diffusion de la malaria et sa généralisation à l'ensemble des troupes se sont établies dans des conditions absolument comparables et presque identiques.

Cette morbidité de l'Armée d'Orient n'a été une surprise que pour ceux qui avaient perdu de vue l'enseignement à retirer des expéditions antérieures.

Elle avait été prévue ; mais on avait cru pouvoir compter sur une notable atténuation dans le nombre et la gravité des cas grâce à une action prophylactique rationnelle.

Cette prévention a été basée — et elle devait l'être — sur la prophylaxie mécanique et la prophylaxie quinique.

Les résultats n'ont pas été aussi favorables qu'on l'avait espéré.

La protection par la moustiquaire et les grillages métalliques peut être effective dans des locaux permanents et dans des installations qui sont celles du cantonnement en temps de paix, mais ces moyens ne sont que difficilement et très incomplètement réalisables, quand la troupe est dispersée dans des locaux de passage ou abritée sous la tente.

Il faut ajouter que la moustiquaire réglementaire n'assure qu'une protection très partielle du fait qu'elle n'est pas close sur ses deux faces. Disons aussi que l'éducation de l'officier et du malade, appelés à en bénéficier, était très incomplète et que ce n'est qu'à la longue qu'ils ont appris à s'en servir efficacement.

Quant à la quino-prophylaxie, on lui a plus demandé qu'elle

(1) JACQUOT, *loco citato.*

ne pouvait donner aux doses prescrites, doses qu'il y a, au reste, inconvénient à dépasser.

La prise journalière ou presque journalière de quinine (25 à 50 cg.) n'est adéquate à l'influence morbigène que dans les circonstances où l'absence de protection n'est pas absolue et où l'hémamibe n'a pas acquis une virulence extrême par suite des passages successifs et répétés chez des sujets neufs, comme c'est le cas au cours de la saison estivale quand la presque totalité de la troupe est jetée en plein milieu épidémié et qu'elle provient directement de régions où la malaria est absente.

Pendant la première période de l'endémo-épidémie (période vernale), la prévention quinique a diminué dans une proportion notable le nombre des cas avérés; elle en a estompé la symptomatologie et réduit notablement la gravité, de telle sorte que les hospitalisations pour paludisme ne sont devenues nombreuses que vers la mi-juin.

C'est à cette intervention continuée qu'est due la guérison, au moins momentanée, des formes initiales du paludisme au cours des mois d'avril, de mai et de juin. Grâce à elle, les hommes ont pu porter sur pied, ou soigner à l'infirmerie, des malaises mal précisés et mal déterminés et qu'on ne songeait pas à rapporter au paludisme.

Les accidents particulièrement graves que l'on a observés à la saison d'été, chez certains malades, ne se sont pas multipliés et n'ont pas entraîné une mortalité élevée grâce à cette action prophylactique.

Mais j'ajoute qu'il me semble acquis qu'à cette période, particulièrement malsaine, la prévention par la quinine ne peut donner qu'un résultat partiel chez des troupes qui fatiguent beaucoup et à qui aucune protection n'est assurée contre les contaminations anophéliennes. On peut dire que, dès la fin de juin, la presque totalité des hommes a subi l'imprégnation de la malaria, que les manifestations en aient été frustes ou avérées. A cette époque, il faudrait recourir non pas à la quinine préventive, mais à la quino-thérapie et la prescrire dans les conditions que nous indiquerons pour la prévention des recnhtes (dose moyenne de 1 gramme, 3 à 4 jours par semaine, au repas du soir).

Pendant cette même période, s'impose, plus utilement encore

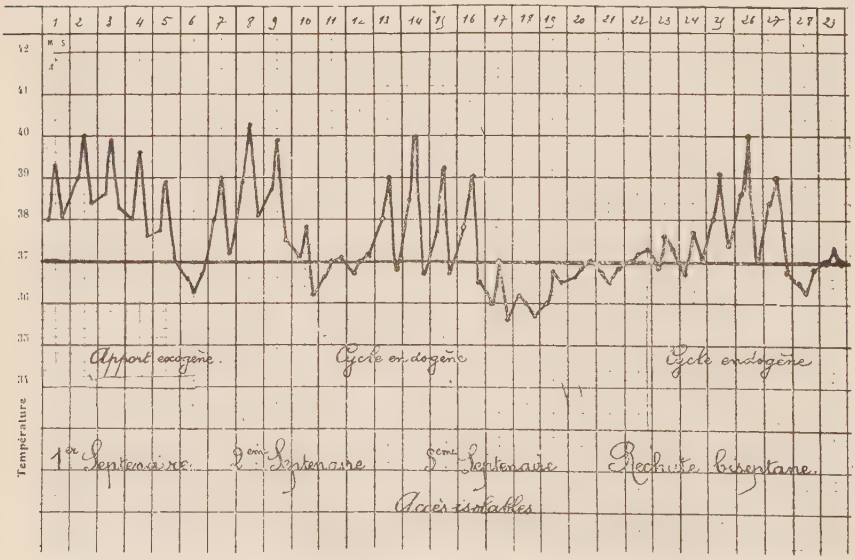
qu'au printemps, le dépistage des accidents initiaux de l'intoxication, de façon à intervenir dès ce moment.

Nous verrons, au reste que, manié à des doses thérapeutiques et même toxiques, ce médicament ne réalise jamais ce qu'on a appelé la « thérapia sterilisans magna » et que tout ce que l'on peut obtenir, même à distance des foyers d'infection, c'est la guérison progressive par stérilisation discontinue et prolongée.

FORMES FÉBRILES DU PALUDISME

On observe dans l'évolution du paludisme aigu (quelle que soit l'atténuation ou l'exagération des premières atteintes et de celles qui se succèdent) deux groupes de manifestations fébriles.

Ce sont faits corrélatifs, mais distincts, qui présentent dès leur phase initiale et conservent dans tout leur décours des caractéristiques en quelque sorte opposées (Graphique I) :



Graphique I

1° Les déterminations conditionnées par les inoculations et les réinoculations. Elles en sont la manifestation immédiate et

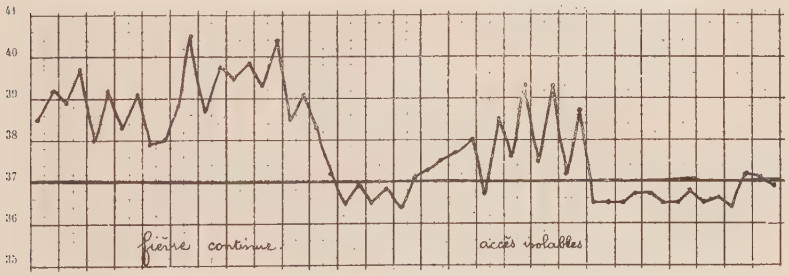
obligée ; elles évoluent sous forme de *fébricules* ou de *fièvres pseudo-continues*.

2° Les déterminations qui correspondent à l'évolution schizogonique du parasite. Celles-ci sont la traduction de la vie endogène de l'hématozoaire qui se reproduit longuement et périodiquement dans l'économie. Elles se présentent à l'observation sous forme constante de *fièvres d'accès* ; elles sont à périodicité quotidienne pendant les premiers mois de l'intoxication et représentent ce même type quand se produit, chez un palustre déjà ancien, une rénovation active de l'infection.

Les accès sont à périodicité tierce quand le paludisme date de l'endémo-épidémie précédente ou lui est antérieur et qu'il n'est pas rénové ou n'est qu'incomplètement rénové au cours de l'année.

1°. — Fièvres des apports anophéliens

Ces manifestations varient beaucoup dans leurs éclats et leur durée suivant la période de l'année et suivant la virulence des atteintes (Graphique II).



Graphique II. — Fièvre continue palustre

On peut dire cependant qu'en toute occurrence, elles présentent, plus ou moins accusés et plus ou moins bruyants, les symptômes ci-après :

a) Une courbature asthénique qui est avec la céphalée concomitante le phénomène initial et reste souvent le seul dont le malade ait nettement conscience et souvenir.

b) Une fièvre d'allure spéciale — on pourrait dire spécifique —. Elle diffère dans sa marche et dans ses horaires de celles que l'on observe dans les maladies sporadiques et les autres affections infectieuses ; elle se distingue des fièvres d'accès du

paludisme schizogonique en ce qu'elle ne présente pas d'intermittences vraies.

c) Un état gastrique qui s'installe tardivement et se prolonge au-delà de la réaction fébrile.

Il est peu accusé, bien que persistant, dans les fièvres d'invasion. Il s'exagère quand il s'agit de la rénovation d'un paludisme d'une certaine ancienneté. C'est l' « élément gastrique » ou « gastro-bilieux » des anciens observateurs qui avaient nettement reconnu et précisé que ces fièvres de réinfection palustre étaient constituées par un « élément rémittent » et par un « élément gastro-bilieux », ce dernier étant plus accusé dans les fièvres d'automne que dans celles de l'été.

Ils oubliaient d'ajouter que les hommes avaient subi, sous forme avérée ou fruste, l'imprégnation malarienne dès les premières semaines de l'endémo-épidémie en cours, mais ils notaient tous que le dit « élément gastro-bilieux » était le fait prédominant dans le personnel venant d'Algérie.

« Un élément gastrique avec disposition à l'intermittence « prédominait chez les malades d'origine africaine..... un état « inflammatoire avec tendance à la putridité chez les prove- « nants de France » (Cazalas).

A. — Formes atténuées et frustes des fièvres d'invasion et de rénovation

Dans l'Europe centrale et méridionale (l'Italie du Sud, la Grèce et les pays balkaniques exceptés), les manifestations morbides d'apport exogène passent presque constamment inaperçues en raison de leur peu de gravité et de leur peu de durée et l'histoire de la maladie paraît commencer aux accès de l'évolution schizogonique, qu'il s'agisse de la fièvre initiale ou de celle qui se reproduit chez des palustres anciens quand se font chez eux des réinfections actives.

Il en est souvent de même, pendant la période vernale, dans les pays les plus notoirement insalubres. C'est ce qui s'est produit en Macédoine, au cours des premiers mois de l'année 1916.

Embarras gastriques fébriles. Courbatures fébriles.

Mars	225
Avril	226

Mai.	301
Juin	1.354

On peut dire qu'à ces dates et dans ces circonstances, cette fièvre évolue comme une simple *indisposition*. Ce sont malaises, plutôt que maladie réelle, que souvent le patient porte sur pied.

Ajoutons dès maintenant (nous aurons occasion d'y revenir) que les palustres n'ont souvent pas impression évidente de leur fièvre, alors même qu'elle est élevée. Combien, à plus forte raison, est-elle ignorée d'eux et souvent du médecin, quand les maxima excèdent à peine 38°5 à 38°8, 39°2.

Quand il en est fait mention dans l'hitoire du malade, il n'est parlé que *d'embarras gastrique* ou de *courbature fébrile* ; le plus souvent, les hommes jetés en pleine action militaire ne songent pas à consulter pour des déterminations qu'ils considèrent comme des malaises.

Il importe cependant au plus haut point de dépister ces formes pour en instaurer le traitement dès cette période.

La triade symptomatique indiquée plus loin se retrouve même chez les malades les plus légèrement atteints.

Il faut en poursuivre attentivement la recherche par l'interrogatoire et l'examen direct du patient, quand il est en état de crise, dans ses souvenirs quand cette crise initiale est passée et qu'il se présente pour fièvre d'accès.

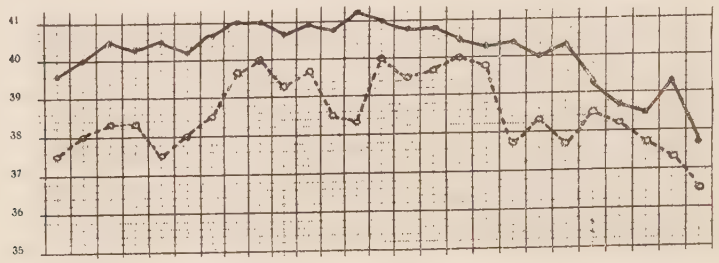
Cette dernière circonstance est, redirons-nous, le fait habituel quand le commandement et le service de santé ne s'inquiètent pas journellement des fatigues anormales que peuvent présenter les hommes, fatigues dont ils ne songent pas à se plaindre quand leur attention n'est pas éveillée sur les déterminations frustes du paludisme d'invasion.

L'intoxication s'installe cependant et elle entraînera la fonte prochaine des effectifs si, dès cette période, on n'y prend pas garde.

Symptomatologie. — *a)* Pendant une période *qui peut être* de moins de 7 jours et qui est moyennement d'une dizaine de jours, les patients ont la sensation nette d'une *courbature douloureuse et surtout asthénique*, inexpliquée par les fatigues subies. « Elle leur coupe bras et jambes ».

Cette asthénie courbaturale est étendue à toutes les masses

musculaires et est perçue principalement aux membres inférieurs et aux lombes ; elle s'accompagne d'une céphalée gravative. Courbature et céphalée se ressentent dès le matin, s'exagèrent notablement vers le milieu du jour, au point qu'à cette heure (qui est, au reste, celle de la sieste, pendant la période des chaleurs) l'homme devient incapable d'un réel effort physique ou cérébral. Elles *s'atténuent très sensiblement dans la soirée* vers les 18 ou 20 heures (Graphique III).



Graphique III. — FIÈVRE CONTINUE PALUSTRE
Schéma des deux températures de la méridienne et de la soirée.

——————— Temp. du milieu du jour
..... Temp. du soir

b) Que l'on prenne soin d'enregistrer les températures du malade et on constatera qu'elles sont sous-fébriles dès le matin, qu'elles sont nettement fébriles vers la méridienne et pendant les heures qui suivent et qu'elles se rapprochent de la normale, *sans y revenir* ,quand la nuit est venue.

Cette rémission thermique vespérale coïncide avec celle des symptômes et il s'établit, relativement aux sensations de la matinée et de la journée, une véritable euphorie dont le malade garde le souvenir.

Disons dès maintenant que cette *détente* se retrouvera aux mêmes heures dans toutes les manifestations que détermine l'infection palustre, quand elle n'est pas de date ancienne ; elle en est, peut-on dire, la *caractéristique clinique.*

c) Au troisième ou quatrième jour de ce malaise, s'établit, chez les hommes venus directement de France, un état gastrique qui se prolonge au delà de la période fébrile, mais qui, quand il s'agit de cette catégorie du personnel, se borne à de l'inappé-

tence et à quelques nausées, à des saburres des premières voies.

Chez les Africains et les Coloniaux, autrement dit chez tous ceux qui ont subi antérieurement l'imprégnation palustre, ces accidents gastriques (vomissements répétés bilieux ou muco-bilieux) sont la manifestation prédominante. Ils se reproduisent presque journellement pendant les premiers jours : la bouche est amère, la langue très chargée.

Cet état se maintient longuement à moins d'intervention thérapeutique. C'est surtout ici qu'il faut parler d'*éléments gastro-bilieux* que le médecin doit combattre *avant toute intervention*.

Les manifestations du paludisme d'invasion et de rénovation se limitent à cette ébauche, en dehors des périodes estivales.

Les éléments intermittent et rémittent n'apparaissent guère, quoi qu'on en ait dit. Il n'est pas question d'un stade de frisson. C'est à peine si s'accuse chaque soir le stade de sueurs vers la tombée de la nuit ; bien que réel, il est très passager. La fièvre est une *fièvre chaude*. Encore cette sensation de chaleur anormale n'est-elle pas réellement une gêne ou une préoccupation pour le malade. Le nouveau venu ne s'inquiète, quand il s'en inquiète, que de la *faiblesse des jambes et des courbatures* qu'il y ressent. L'Africain et le Colonial parlent de leurs *accidents gastriques*.

Nous verrons cependant que l'imprégnation palustre qui s'est produite à cette date et sous cette forme constitue une *immunité relative* ; elle est celle des races colorées et des éléments ethniques qui proviennent des pays malariens ou qui y ont vécu.

« Les corps venant d'Algérie directement ou après un court « séjour en France ont mieux résisté que les autres aux fatigues « du climat » (Jacquot).

B. — Formes moyennes et graves. « Fièvres continues palustres »

Des formes réellement et fortement fébriles sont la traduction obligée de toute infection anophélienne importante. Ce sont les *fièvres continues et pseudo-continues* du paludisme aigu.

Elles s'observent plus particulièrement dans les troupes en campagne, dès la saison d'été et jusqu'à la fin de la période estivo-automnale.

Ces accidents sont le corollaire obligé de la multiplication dans la circulation générale, par bipartition directe, des héma-

mibes qu'y a introduites l'anophéline. Ils ne suivent pas immédiatement l'infection et surviennent moyennement après une incubation de 12 à 15 jours.

Bien que les inoculations soient de chaque jour, le sang de l'impaludé, à partir de la date où s'est faite cette infection, paraît devenir schizolytique pour tout nouvel apport extérieur. Cette action qui constitue l'immunité contre les apports de l'anophéline n'est pas de longue durée. Il est incontestable qu'il se produit au cours de la même endémo-épidémie des réinfections successives et qu'on observe de vraies récidives au cours du traitement, pour peu que se prolonge à l'hôpital le séjour du malade.

Précisons dès maintenant, sauf à y revenir plus longuement, que, si le sérum du malade est immun contre l'apport anophélien pendant un certain temps, il ne l'est pas contre les formes de résistance et n'empêche pas les rechutes de l'évolution endogène.

Au point de vue *symptomatique*, cette fièvre palustre continue n'est que l'exagération des manifestations que nous avons étudiées dans les formes de légère gravité.

On y retrouve les même traits cliniques, mais ils sont renforcés au point que, si les formes vernales sont méconnues du fait de leur atténuation, les fièvres estivales sont souvent classées en dehors du paludisme, en raison de leur durée et de leur gravité dont on considère la continuité comme étrangère à cette intoxication.

L'apparence est celle d'une maladie typhoïde dont l'évolution serait rapide ; la prostration et les phénomènes qui l'accompagnent s'établissent, en effet, dès les premiers jours. L'asthénie est totale ; la courbature et la céphalée sont extrêmes. Presque d'emblée, il peut y avoir du délire. Les lèvres et la langue sont rôties. La température constamment élevée subit à peine quelques détentes.

Ces fièvres estivales se prolongent plus longuement que celles du printemps et leur durée est en moyenne de 12 à 13 jours.

Les atteintes massives se poursuivent jusqu'au 20e jour.

Elles se continuent, quelle qu'en ait été la durée, par des rechutes durant chacune 4 à 5 jours et qui, pour être d'origine schizogonique, n'en apparaissent pas moins comme la continuation évidente, de telle sorte que le malade a presque continuement « les fièvres » pendant 20 à 25 jours consécutifs (Voir graphique IV p. 198).

Nous retrouvons, aux détentes journalières de la fièvre et des symptômes, cet horaire en quelque sorte paradoxal que nous avons signalé dans les formes légères : elles sont de la soirée ou de la première moitié de la nuit.

Il se produit dans l'évolution de chaque cas (quand un accident grave, comme le collapsus hyperthermique, ne vient pas compliquer la situation), non seulement une rémission journalière vespérale, mais de véritables intermissions hebdomadaires constituant des *cassures* dans la courbe thermique et une transformation favorable du tableau clinique, transformation qui pour n'être que passagère, est facilement perçue par le malade et par son entourage (Voir graphiques I et II).

Elle survient à une date que l'on peut fixer à l'avance :

vers le 6e jour du premier septénaire quand la maladie ne se poursuit pas au-delà de 10 à 12 jours,

vers le 6e jour de chacun des septénaires, quand la maladie excède cette durée.

L'observation suivante permettra de se rendre compte, mieux qu'une analyse détaillée des symptômes, du tableau clinique et de la marche de la maladie dans les intoxications massives.

« Vers la mi-juin, au moment où la température commence à être intolérable, le régiment est accroché aux pentes des monts B... Le 1er juillet, nous recevons l'ordre de nous fortifier dans la plaine marécageuse de la B. .., au nord de la voie ferrée. C'est vraiment à partir de ce moment que mon régiment se trouve dans le marécage. Il faut créer une ligne de défense, travail urgent et extrêmement pénible.

« Je commence à ressentir les mêmes symptômes que mes hommes : perte complète de l'appétit, désir de boire, toujours boire ; violent mal de tête, surtout derrière la nuque et dans la cornée, on ne peut rien fixer des yeux. La tête pèse sur les épaules : le casque colonial que nous ne quittons pas paraît être de plomb. J'ai toujours l'impression d'avoir eu un coup de soleil. Les jambes refusent de vous porter. Pas de volonté, pas de mémoire (et cela me frappe beaucoup) ; le moindre travail vous épuise. Diarrhée continue, vomissements.

« C'est surtout entre 11 et 18 heures que, régulièrement, je me sens mal et que la fièvre me brûle. Le soir, au contraire, je vais toujours mieux et puis assurer mon service. J'absorbe en quantité de la quinine, un gramme au moins chaque jour, en comprimés de 25 cg. espacés. Aucun résultat. Je compte pour rien ce petit morceau de gaze de taille insignifiante que l'on décore du nom de moustiquaire, pour recouvrir la figure. Les mailles en sont trop larges, cela se colle sur la peau, car on est toujours en transpiration et les moustiques vous piquent impunément. Cette moustiquaire de protection illusoire est, d'ailleurs, tellement incommode que les rares fois où l'on essaie de s'en servir, on est obligé de l'enlever aussitôt.

« Je tiens deux semaines jusqu'au soir (14 juillet) où le bataillon est « relevé. J'ai eu deux faiblesses dans la journée. Vers trois heures du matin, « j'ai une nouvelle faiblesse. On prend alors ma température... 41°2. Je ne « peux pas me tenir debout, jamais je ne me suis senti aussi fatigué, sur- « tout à cette heure. Le matin 39°8. Evacué de force sur l'arrière pour fiè- « vre et asthénie.... »

Il semble, en raison des éclats de cette forme morbide, que le malade doit, dès le début, accourir à la visite et réclamer des soins, que ses chefs et que le médecin surtout doivent avoir l'impression immédiate de la nature du cas et de sa gravité.

Il faut savoir qu'il n'en est rien et que beaucoup de fébricitants, dont la température atteint et dépasse 40°, restent sur pied à force de volonté et d'énergie, cette énergie qui fait tenir debout officiers et soldats en campagne jusqu'à ce que, littéralement, ils succombent. « Beaucoup de militaires ont lutté contre la mala- « die qui, déguisée temporairement, par leur énergie, a exercé « des ravages dont on s'est aperçu seulement lors de leur entrée « à l'hôpital » (JACQUOT).

Ils mettent sur le compte du « surmènement » et de la chaleur cet état de malaise qu'ils ressentent journellement.

Les hommes ne se présentent au médecin (quand ils se présentent) qu'au 4e ou 5e jour de la période d'état de la maladie et ils ne parviennent à l'établissement hospitalier de l'arrière qu'à la fin de la crise fébrile pseudo-continue. Dès le surlendemain, parfois dès le lendemain, se notera cette intermission de la fin de chaque septénaire qui, avec la rémittence journalière, est, peut-on dire, la caractéristique très nette et très significative du paludisme.

« Arrivé à Salonique le 18 juillet, je vais tout de suite mieux, quoi- « qu'ayant un fort accès (40°2) le 23 juillet, dû peut-être au voyage pénible « de l'évacuation. On me fait une prise de sang reconnue positive... »

La continuité de la fièvre affirmée par COLIN n'est enregistrée que 2 à 3 jours par septénaire (3e et 4e); encore ce fait n'est-il observé que dans les cas d'extrême gravité. Dans la presque totalité des cas, et dans les cas graves 3 à 4 jours sur 7, la continuité n'est qu'apparente; elle résulte de ce que la température dite de la contre-visite est enregistrée dans l'après-midi et non pas dans la soirée et que, d'autre part, on néglige de prendre celle de la méridienne.

En doctrine, il est exact d'affirmer qu'il ne s'agit que d'une

pseudo-continuité ; *ce sont des accès quotidiens subintrants, débutant avant le jour, durant 14 à 18 heures, dont l'acmé ne se réalise qu'à la 10e ou à la 12e heure de l'accès et qui ne présentent de rémission que dans la soirée et souvent à une heure assez avancée.* C'est vers 20 heures que le malade est en transpiration et que vient le sommeil réparateur.

Il est de la plus grande importance pour s'en rendre compte de faire prendre journellement trois températures :

de l'acmé, elle est post-méridienne,

de la défervescence, elle est vespérale,

de la reprise de la fièvre, elle se produit aux premières heures de la journée.

Une détente des phénomènes subjectifs coïncide avec l'abaissement thermique dans ces cas graves comme dans les cas légers, mais les manifestations en sont moins perceptibles.

J'y insiste au risque de m'exposer à des redites, car *cette marche de la fièvre est l'estampille du paludisme aigu.* Elle est beaucoup plus facile à découvrir que ne l'est l'hémamibe à l'examen microscopique.

Il faut savoir, en effet, particulièrement quand les hommes ont été soumis à la quino-prophylaxie à doses fortes, que les hématozoaires sont rares dans le sang, qu'ils sont de formes très exiguës, incluses dans le globule où elles apparaissent à peine comme le chaton d'une bague. Encore faut-il, pour que la réaction colorante s'établisse, que l'on dispose de réactifs de choix et que, surtout, on ait de ces recherches une grande expérience.

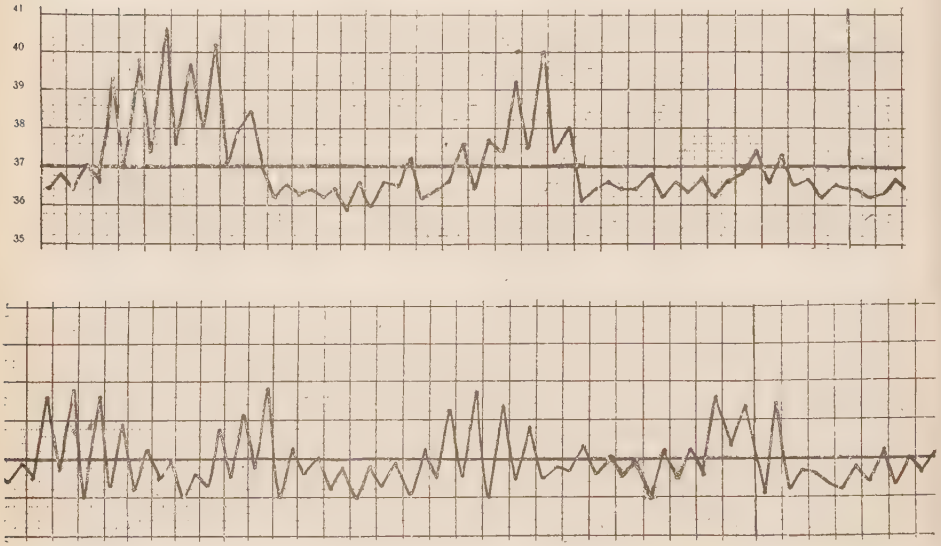
Ajoutons qu'en pratique, quand il s'agit de troupes en campagne, les frottis sont peu nombreux et qu'on ne consacre que très peu de temps à leur examen. Par suite, il reste hâtif et superficiel.

On comprendra que, dans ces conditions, nombre de recherches soient négatives. On est cependant autorisé quand il s'agit d'une véritable poussée massive dans des groupes soumis aux mêmes influences, à conclure de quelques examens nettement positifs à la réalité du paludisme *épidémié.*

Quelques jours plus tard, s'établit le cycle schizogonique. Il coïncide habituellement avec l'arrivée des malades dans les for-

mations de l'arrière. Les formes parasitaires sont, à cette date, moins petites et plus nettement colorables, mais il ne faudra pas avoir attendu cette période pour poser le diagnostic et formuler le traitement spécifique, spécifique toutefois dans une mesure et dans des conditions que nous déterminerons quand nous parlerons du traitement.

2°. — FIÈVRES D'ÉVOLUTION SCHIZOGONIQUE.
RECHUTES DU PALUDISME AIGU. FIÈVRES D'ACCÈS (Graphique IV)



Graphique IV. — RECHUTES DU PALUDISME PRIMAIRE

Les troubles morbides que déterminent des inoculations anophéliennes ne se terminent pas avec cette réaction fébrile pseudo-continue. En règle et *quoiqu'on fasse*, ils se poursuivent pendant plusieurs semaines par des accès qui sont nettement isolables et se succèdent quotidiennement par séries, variables de 3 à 5 jours. Chaque série d'accès est d'autant plus prolongée qu'elle est plus près de l'infection ou de la réinfection anophélienne.

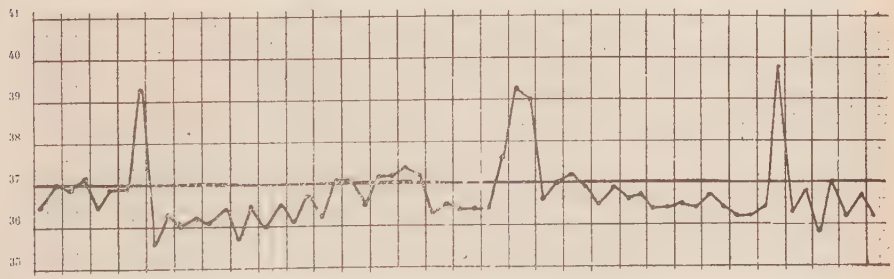
Ces *accès isolables* évoluent comme les accès subintrants de la période pseudo-continue. Ils débutent toutefois moins tôt dans la matinée, s'achèvent moins tard dans la soirée ; l'acmé

s'observe toujours deux ou trois heures après la méridienne. Les maxima de température peuvent être aussi élevés, et le sont parfois plus, que ceux de la période pseudo-continue, mais l'apyrexie est réelle ; elle doit être recherchée dans la 20e ou la 22e heure.

Les symptômes constatés sont également la reproduction de ceux déjà signalés, mais, ici, l'intermission des souffrances est plus accusée, elle est presque totale vers la nuit au point que le malade se sent souvent la force de reprendre partiellement son travail ; il a recouvré pour quelques heures énergie physique et cérébrale.

Les séries se produisent à une date presque fatidique, car les rechutes sont à *périodicité biseptane*. Autrement dit, entre l'accès initial d'une série et l'accès correspondant de celle qui suit s'interpose un intervalle de 12 à 13 jours.

Les premières séries sont constituées par 4 ou 5 accès se renouvelant quotidiennement ; les séries suivantes diminuent de durée et le nombre des accès s'abaisse progressivement à 3, à 2, puis les accès devien- nent uniques ou presque uniques, les rechutes obéissant toujours à la même périodicité biseptane (Graphique V).



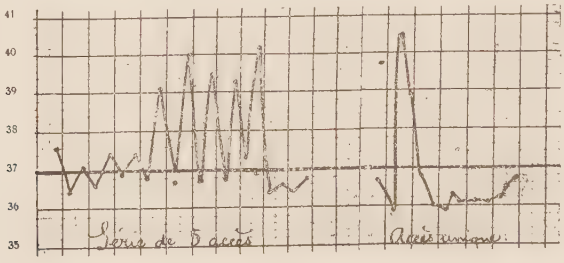
Graphique V. — Paludisme primaire : Rechutes biseptanes ; accès uniques

Le traitement quinique réalise une stérilisation progressive qui se traduit par la diminution du nombre des accès à chaque crise et surtout par leur atténuation. Il arrive à les couper quand on prend soin de mettre obstacle aux germinations nouvelles (Graphique VI).

Les rechutes, au lieu d'être régulièrement et longuement biseptanes, en conformité d'une loi à laquelle obéissent la très grande majorité des cas, se répètent chez certains malades au

7e jour, mais il ne s'agit que d'une sorte de tentative qui n'a ni l'importance ni la durée des reprises normales.

Il est important de noter que, chez les malades où le paludisme seul est en cause, les températures des jours intercalaires aux accès s'inscrivent *matin et soir au-dessous de 37°* ou, en



Graphique VI. — RECHUTES DU PALUDISME PRIMAIRE

tout cas, ne dépassent que rarement ce degré ; en cas d'épine amibienne intestinale ou hépatique, ces températures intercalaires deviennent journellement et presque constamment sous-fébriles et parfois franchement fébriles, suivant la gravité de l'atteinte amibienne (1).

3°. — PALUDISME RÉNOVÉ

Les observateurs placés en face du paludisme des camps ont établi, à toute époque, distinction, au point de vue de l'évolution de la maladie, entre les « Algériens » et les militaires venus directement de France.

Chez les « *nouveaux* », impaludés récents, les réinfections se traduisent fréquemment (quand le malade a perdu l'immunité passagère acquise contre les apports exogènes) :

à la période vernale et à l'automne par des fébricules,

à la période estivale par des fièvres continues.

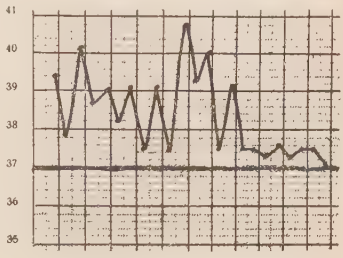
Ces fièvres et ces fébricules sont la reproduction des déterminations qui se sont produites à la période d'invasion ; elles se poursuivent, comme elles, par des fièvres d'accès, telles que celles que nous avons décrites.

(1) Voir les graphiques de notre communication publiée dans le *Bulletin* de janvier 1917, p 17.

Toutefois, à cette étape du paludisme, la période d'incubation ne reste pas silencieuse : elle se traduit par des accès qui précèdent la fièvre continue (1) (Graphique VII).

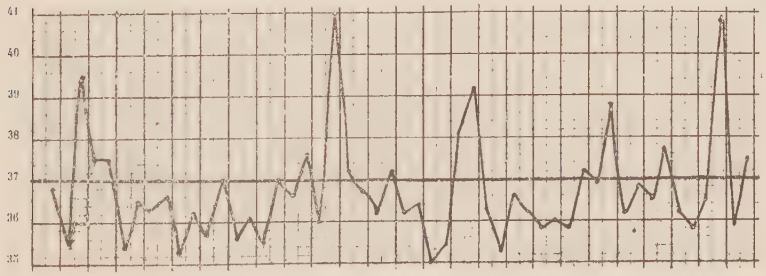
La rénovation peut, chez eux, se réduire à ce seul fait : la reprise des accès en séries prolongées, quand elle est peu massive.

Les accès isolables qui avaient suivi la fièvre ou la fébricule d'invasion s'étaient, sous l'influence du temps et de la médication, espacés de plus en plus longuement ; les rechutes biseptanes s'étaient écartées au point d'être constituées par un accès unique. Survient la réinfection, elle redonne acuité à la maladie en cours et tout le terrain gagné est reperdu.



Graphique VII. — Fièvre continue de rénovation ; forme légère

Le malade présente à nouveau des séries prolongées d'accès et cela pendant de longues semaines. Les températures qui s'étaient abaissées précédemment sont aussi élevées que lors des crises initiales ; elles peuvent même les dépasser et c'est dans ces cas que l'on trouve ces accès hyperthermiques qui, par suite



Graphique VIII. — Paludisme rénové : les rechutes deviennent septanes et même irrégulières

(1) C'est de ces manifestations de réinfection du paludisme primaire que l'on peut dire, aussi bien que des rénovations du paludisme secondaire, avec les observateurs d'Algérie, de Rome et des pays coloniaux, que ce n'est que rarement que le type franchement rémittent ne s'observe pas dans ces fièvres. Cette observation, nous l'avons dit, ne peut s'appliquer qu'avec réserve aux déterminations qui caractérisent l'invasion du paludisme.

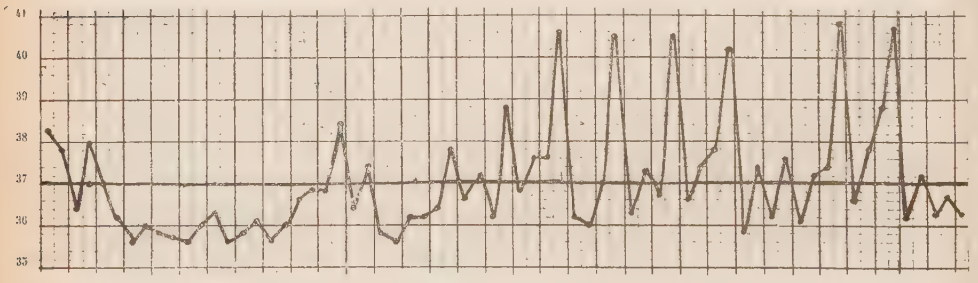
des congestions qu'ils déterminent, prennent, dans une certaine mesure, physionomie d'accès pernicieux, bien qu'il ne s'agisse que de déterminations de surface qui disparaissent avec l'accès du jour, mais dont il faut éviter le retour en agissant aussi efficacement que possible sur l'accès du lendemain (Graphique VIII).

Les « *anciens* », soumis aux mêmes infections, présenteront, en dehors de la période épidémiée, la simple reviviscence de leur paludisme antérieur, resté latent pendant de très longues périodes. Ce n'est qu'à la période estivale que peut se produire, chez eux, une véritable rénovation.

Ces réinfections évoluent comme suit, chez ces Africains, chez ces Coloniaux, chez les provenants des Dardanelles :

a) Si la réinoculation est peu virulente (période vernale), elle se résume dans un seul fait : la reviviscence du paludisme sous la forme où il évoluait précédemment.

Le patient est repris d'accès fréquents. Ces accès sont du type tierce quand l'intoxication remonte au-delà de la saison endémo-épidémique en cours et l'examen du sang révèle la présence du *Pl. vivax* (Graphique IX).



Graphique IX. — PALUDISME : reviviscence accès tierce

Ils se répètent en séries de 3 à 4 ou 5, bien qu'à la période de latence qui précédait, les manifestations fussent très longuement espacées et souvent réduites à des accès isolés sans répercussion marquée sur l'état général (Paludisme type LEGRAIN et TREILLE).

b) Plus tard, à la période du paludisme épidémié, il se produira chez ces anciens impaludés, une période de fièvre pseudo-

continue qui succédera à une série d'accès d'abord tierces puis quotidiens. Elle évoluera comme chez les nouveaux venus, à cette différence près toutefois que chaque accès subintrant est plus tardif dans ses horaires, que le début en est reporté à 8 ou 9 heures, l'acmé à 18 ou 19 heures et la détente au-delà de la 20e heure. Sauf exceptions rares, l'atteinte à l'état général est moins importante et moins prolongée.

Ce paludisme surajouté se superposera au paludisme antérieur, non seulement au cours du septénaire ou des deux septénaires de fièvre continue, mais au-delà. On trouvera chez tous ces malades la reprise septane ou biseptane d'accès quotidiens en séries.

Ces manifestations de l'infection par le *Pl. præcox* que décèle l'examen microbiologique à cette date disparaîtront au bout d'un certain temps et la fièvre reviendra de nouveau au type tierce. Le *Pl. vivax* se retrouvera dans le sang des patients.

Les observations abondent dans les faits recueillis en Macédoine de soldats venus d'Algérie ou ayant passé par les Dardanelles qui, dans une même atteinte, présentent :

une série d'accès tierces au début de leur crise,

puis, bientôt une poussée de fièvre pseudo-continue, d'une durée minima de 5 jours et maxima de 12 jours,

troisièmement, des rechutes septanes qui se manifestent, pendant un mois environ, par des accès quotidiens en séries de 3 à 4.

enfin, une dernière atteinte qui, cette fois, est du paludisme tierce très net.

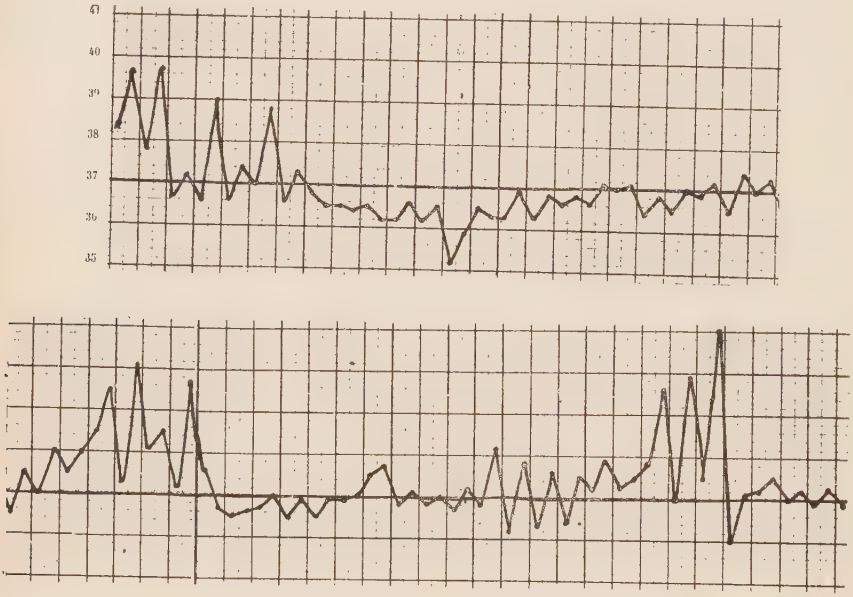
Le laboratoire isole chez ces malades à l'entrée et à la sortie le *Plasmodium vivax* et à la période intermédiaire le *Pl. præcox*.

c) Il peut se faire dans certains cas une substitution complète et durable du paludisme de la saison en cours à celui de l'année ou des années précédentes.

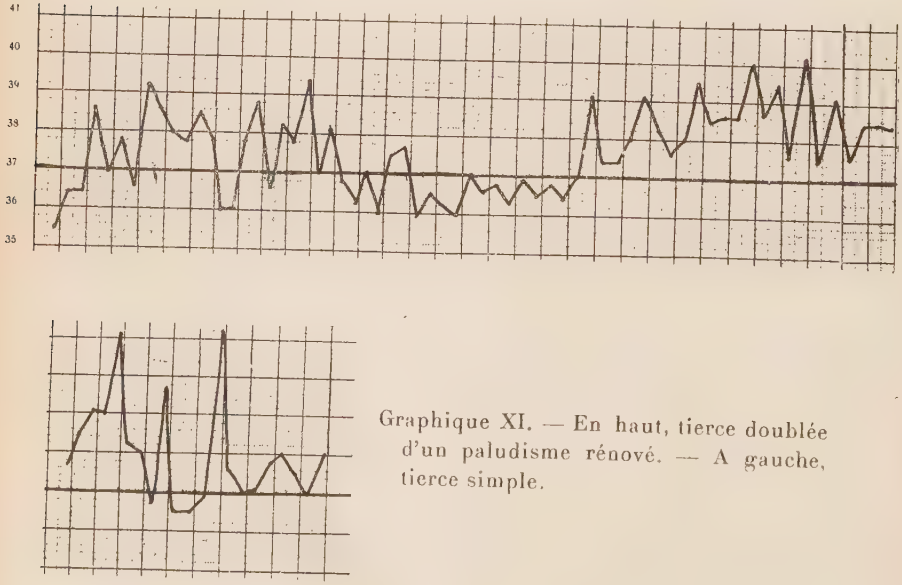
Le patient débute par des accès tierces et du *Pl. vivax*, mais il ne présente plus que du *Pl. præcox* à partir du moment où s'est établie la poussée fébrile continue ; pendant toute la période qui reste à courir de l'endémo-épidémie, les accès qui se reproduisent appartiennent au type quotidien (Graphique X).

Ce n'est qu'au bout de quelques mois et particulièrement

à la suite de la saison d'hiver que l'hémamibe passera, comme chez les nouveaux venus, au reste, à son type vieilli de *Pl. vivax*.



Graphique X. — PALUDISME RÉNOVÉ



Graphique XI. — En haut, tierce doublée d'un paludisme rénové. — A gauche, tierce simple.

d) Un dernier mode de rénovation du paludisme tierce se traduit par une symptomatologie un peu différente, que l'on a définie sous le nom de *tierce doublée*. Il y a fièvre chaque jour, mais entre deux jours d'accès plus accusés, s'intercale un accès moins violent qui, lui aussi, se représente 48 heures plus tard. Le *Pl. vivax* persistant semble additionner son action à celle du *Pl. precox* que vient d'apporter une infestation récente ; il y a addition plus ou moins durable des deux parasites, addition que les observateurs ont pu constater sur des frottis recueillis à l'Armée d'Orient (Graphique XI).

CACHEXIE DU PALUDISME AIGU

Les observateurs des colonies et d'Algérie avaient signalé des anémies massives, pernicieuses presque d'emblée, aboutissant à des manifestations cachectiques au bout de quelques mois de séjour dans les pays insalubres des zones tropicales et péri-tropicales. Kelsch y avait insisté. Le nom leur est resté de *cachexie hydroémique*.

Nous avons trouvé en Extrême Orient les mêmes déterminations. Elles ont été également signalées à Madagascar par Debrie et Sabatier.

On pourrait dire que c'est la cachexie du paludisme primaire. Le malade se présente à la visite avec une enflure notable des membres inférieurs, de la face et, partiellement, du tronc, survenue en quelques jours.

C'est parfois au cours du traitement ou après rapatriment que ces phénomènes s'observent. Ils surviennent assez brusquement et correspondent souvent à un « surmènement » occasionnel.

Nous les avons constatés à Formose sur près de la moitié d'un contingent à qui on avait dû demander une action militaire assez violente, bien que les hommes fussent sévèrement impaludés... Plus de 200 d'entre eux durent être hospitalisés pour œdème rapide et presque généralisé, au bout de deux jours de combat.

Cette détérioration de l'économie se rencontre particulièrement chez les militaires qui ont porté sur pied leurs atteintes successives, sans avoir eu notion de leurs fièvres. La preuve en est que, soit à l'entrée, soit dès les jours suivants, la courbe

thermique subit des ascensions brusques et élevées sans que le malade ait d'autre sensation que celle d'une exagération de sa fatigue habituelle.

Cette cachexie du paludisme primaire nous semble être la conséquence d'une maladie ignorée et qui, par suite, n'a pas été traitée ; elle évolue en dehors de toute néphrite et l'albumine ne se retrouve pas dans l'urine de ces malades.

ACCÈS HÉMOGLOBINURIQUES

On admettait que cette forme d'accès graves ne s'observait que dans le paludisme chronique et plus particulièrement chez tous ceux qui avaient contracté le paludisme dès l'enface. Les Créoles, notamment, présentent à cet égard, une susceptibilité particulière, surtout quand ils sont nés et ont vécu pendant la première et seconde enfance dans des régions fortement malariennes.

Il est vrai que, d'autre part, il avait été établi que la médication quinique prolongée, et surtout poussée à des doses extrêmes, produisait la même facilité de l'hémolyse sanguine.

C'est ce qui s'est produit en Macédoine où les accidents hémorragiques et hémolytiques ont été plus fréquents que dans toutes les conditions analogues. Ces accidents y ont été constatés au cours du paludisme aigu dans d'assez fortes proportions.

Deux groupes de manifestations ont été signalés :

D'une part, au cours du traitement des fièvres continues palustres, des accidents pétéchiaux, avec hémorragies stomacales, melæna, hématurie... accidents subtyphoïdes.

D'autre part, des fièvres d'accès avec urines rouges.

A. — Quelques-uns de ces cas ont été mortels sans qu'on puisse affirmer que les décès sont imputables soit à la fièvre elle-même, soit à la complication pétéchiale. Ces accidents pétéchiaux se sont présentés ou reproduits en France chez les mêmes malades, notamment aux hôpitaux de Toulon où étaient conservés les cas les plus graves.

L'impression des médecins traitants est que cette anomalie dans l'évolution du paludisme épidémié, anomalie qui n'avait pas été signalée, ni constatée antérieurement, soit dans le bassin de la Méditerranée, soit aux Colonies, au cours du paludisme

aigu, peut, dans une grande proportion des cas, être rattachée aux *exagérations de la médication quinique.*

Ces accidents coïncident en effet avec des troubles sensoriels, avec une obtusion intellectuelle, un affaissement qui se rattachent à la même cause. A l'interrogatoire du malade, on apprenait qu'il avait reçu, tant en ingestion qu'en injections, des quantités quotidiennes de 4, 5 g. et parfois plus de quinine pendant 10 et 15 jours consécutifs, quinine administrée concurremment ou presque simultanément *per os*, en injections sous-cutanées ou intra-musculaires et assez souvent en injections intra-veineuses.

B. — Depuis que s'est établie la saison froide et que les déterminations du paludisme ont diminué de fréquence et de gravité, ces accidents hémorragiques ne se sont guère présentés, mais les accès hémoglobinuriques ont apparu.

Il faut dire qu'une circonstance étiologique s'est ajoutée, celle de l'*action du froid.*

Il n'est pas contestable que toute impression de froid brusque détermine de l'hémoglobinhémie et consécutivement de l'hémoglobinurie quand elle atteint un impaludé qui a acquis une grande fragilité de ses hématies par suite de la gravité de son paludisme ou par suite de l'accumulation grande de quinine dans le sang à des doses qui excèdent les exigences de la thérapeutique.

Tout accès qui présente cet accident est une « fièvre » grave et il peut, par suite de l'obstruction rénale que détermine le passage de l'hémoglobine, être une cause de mort assez brusque.

La symptomatologie se résume, en dehors de la fièvre qui est très élevée et dont les accès deviennent subintrants, dans le double symptôme :

1° *Urines rouges*, urines qui contiennent abondamment de l'albumine et donnent nettement au spectroscope la réaction de l'hémoglobine ;

2° *Intolérance gastrique complète et prolongée* aboutissant à des vomissements vert-porracés qui se répètent presque continuellement.

La crise hémoglobinurique débute par de la polynurie sanglante.

L'hémoglobine, au lieu de teinter en rouge vif les urines, peut,

par suite des réductions qu'elle subit, les teinter en noir, de sorte qu'à des urines rouges peuvent succéder des urines mélanuriques. Hémoglobinurie et mélanurie peuvent se poursuivre par de l'oligurie et même par de l'anurie, amenant la complication souvent mortelle de l'urinémie.

On a considéré, mais à tort, que ces manifestations étaient d'origine hépatique, en raison de la nature des vomissements, de certaines colorations de l'urine et surtout de l'ictère qui s'établit. Cet ictère n'est pas en relation avec des réactions polycholiques ; il est dû à la transsudation dans toutes les humeurs, comme elle se fait dans les urines, du plasma hémoglobinhémique et on ne trouve ni dans l'urine, ni dans les matières voisines, les réactions nettes et durables des pigments biliaires.

Sur le traitement du paludisme

à propos des fièvres de Salonique

Par A. LAVERAN

L'été dernier, notre armée d'Orient a été fort éprouvée par les fièvres palustres, ce qui était à prévoir, car elle se trouvait dans une région dont l'insalubrité est notoire, au voisinage de l'embouchure marécageuse du Vardar. Les fièvres de Salonique ont présenté une telle gravité qu'on s'est démandé s'il ne s'agissait pas d'une forme de paludisme autre que la forme commune ; cette hypothèse ne s'est pas confirmée ; l'examen histologique du sang des malades ayant contracté la fièvre aux environs de Salonique a montré que l'agent pathogène était l'hématozoaire classique ; le parasite n'avait de remarquable que son abondance dans le sang des malades, et la prédominance de ses formes les plus résistantes au traitement.

C'est un fait bien connu des épidémiologistes militaires que le paludisme sévit avec une gravité toute particulière sur les armées en campagne dans des pays insalubres ; les exemples d'épidémies désastreuses observées dans ces conditions sont nombreux, ce qui s'explique facilement.

Le soldat en campagne, obligé de passer les nuits en plein air, ou sous des abris tout à fait insuffisants, est exposé presque

sans défense aux piqûres des nuées de moustiques fébrifères qui lui inoculent de très fortes doses de virus ; d'autre part, il est soumis à de grandes fatigues, il doit fournir de longues marches ou exécuter des travaux de terrassement par des temps très chauds, comme cela est arrivé à Salonique, d'où le surmenage, et une diminution marquée de la résistance aux agents pathogènes.

Les fièvres palustres de Salonique étant du type classique, aggravé seulement par l'intensité de l'infection et par la diminution de résistance des sujets atteints, on peut en conclure : 1° que le spécifique du paludisme, le quinquina et son alcaloïde le plus actif, la quinine, doivent constituer la médication fondamentale de ces fièvres ; 2° qu'en raison de la gravité anormale des infections, il est nécessaire d'augmenter les doses de quinine que l'on prescrit d'ordinaire dans le paludisme, en d'autres termes, d'intensifier le traitement pour des infections intensifiées.

On cherche depuis longtemps un médicament qui permette de guérir le paludisme plus sûrement encore et plus rapidement que ne fait la quinine et, dans ces derniers temps, quelques observateurs ont préconisé dans ce but l'arsénobenzol ou d'autres composés arsenicaux voisins. Il me paraît démontré que les propriétés de ces médicaments, dans le paludisme, ne sont pas comparables à celles de la quinine et qu'il y aurait grand danger à tenter de substituer leur emploi à celui de la quinine qui a fait depuis longtemps ses preuves.

Les médecins qui ont eu recours à l'arsénobenzol ou à d'autres médicaments d'une efficacité très douteuse dans le paludisme allèguent que, dans certains cas, les fièvres de Salonique se sont montrées rebelles à la quinine. Peut-être, dans ces cas, s'agissait-il de maladies associées. A Salonique, l'amibiase hépatique a compliqué souvent le paludisme et donné lieu à des accès de fièvre qui ne cédaient pas à la quinine ; on obtenait, au contraire, d'excellents résultats si l'on associait l'émétine à la quinine. Dans les cas où la quinine se montre inefficace chez un malade présumé atteint de fièvre palustre, il y a donc lieu de rechercher si le diagnostic ne doit pas être révisé et si, à côté du paludisme que l'examen du sang a permis de constater, il n'existe pas quelque complication d'autre nature.

Il faut bien savoir aussi que la fièvre palustre grave ne cède

pas toujours aux premières doses de quinine, surtout si ces doses sont faibles, et que la médication quinique doit être prolongée.

*
* *

Le sel de quinine le plus employé aujourd'hui est le chlorhydrate de quinine dont il existe deux sortes : le chlorhydrate neutre de quinine et le chlorhydrate basique moins soluble dans l'eau que le premier, mais dont la solubilité peut être beaucoup augmentée par l'addition de petites quantités d'antipyrine ou d'uréthane.

La quinine guérit le paludisme en tuant l'hématozoaire qui est l'agent de la maladie, mais si la plupart des parasites qui se trouvent dans le sang de la grande circulation sont facilement détruits par quelques doses du médicament, il n'en est pas de même de ceux qui sont cachés dans la profondeur des viscères et en particulier de la rate ; certaines formes de l'hématozoaire connues sous le nom de *croissants* sont particulièrement résistantes ; on s'explique ainsi la fréquence des rechutes et la nécessité de faire des traitements énergiques et prolongés lorsque l'examen du sang des malades révèle la présence de ces corps, comme il arrive souvent dans les fièvres de Salonique.

*
* *

MODES D'ADMINISTRATION DE LA QUININE. — On peut faire prendre la quinine par la voie gastrique, par la voie sous-cutanée ou par la voie intra-veineuse.

La voie gastrique est la plus pratique, surtout lorsqu'on a à traiter un grand nombre de malades. La quinine peut être prescrite en solution ou sous la forme de comprimés.

Dans les hôpitaux militaires de l'Algérie, on emploie souvent une solution de chlorhydrate de quinine qui est distribuée à la visite et à la contre-visite ; un infirmier est chargé de mesurer, dans une éprouvette graduée, la quantité de solution qui a été prescrite et les malades avalent le médicament devant le médecin. Ce mode de faire a l'avantage d'exclure toutes les supercheries auxquelles se livrent trop souvent les malades pour ne pas avaler la quinine. On peut donner un peu de réglisse noire pour faire disparaître le goût amer de la quinine.

Les comprimés de chlorhydrate de quinine, de 25 cg. chaque, en usage dans les formations sanitaires de notre armée, sont

d'un emploi commode, mais il est indispensable de s'assurer qu'ils ne sont pas jetés, et pour cela le meilleur procédé consiste à les faire avaler à la visite ou à la contre-visite, devant le médecin.

La méthode hypodermique rend de très grands services quand la quinine est mal supportée par la voie gastrique ou bien lorsqu'il s'agit de fièvres compliquées d'accidents pernicieux qui nécessitent une intervention rapide. La méthode hypodermique peut d'ailleurs être associée avec avantage à la méthode par ingestion.

Certains médecins ont de la tendance à abandonner presque complètement la voie gastrique pour la voie hypodermique, ce qui me paraît regrettable. La méthode hypodermique a ses indications spéciales, elle ne doit pas être appliquée indifféremment à tous les malades, d'autant qu'elle expose à des accidents, surtout chez des hommes souvent surmenés, affaiblis et anémiés par la fièvre. Les moindres fautes de technique peuvent avoir pour conséquence des douleurs vives aux points d'inoculation, des indurations parfois très persistantes, des abcès, des phlegmons, des gangrènes, enfin on a vu trop souvent, pendant l'expédition de Madagascar, le tétanos se développer à la suite d'injections hypodermiques. La quinine administrée par la voie gastrique paraît beaucoup moins dangereuse, pour les blessés, que les injections hypodermiques du médicament.

Le médecin doit s'astreindre, pour les injections hypodermiques de quinine, à une technique impeccable et ne pas confier à des aides inexpérimentés le soin de pratiquer ces injections. Une rigoureuse antisepsie est de rigueur; la seringue et la solution à injecter seront stérilisées avec grand soin ; les ampoules contenant des solutions préparées à l'avance, et non limpides, seront rejetées. La peau du malade, à l'endroit choisi pour la piqûre, sera stérilisée par un badigeonnage iodé. L'injection sera poussée, non dans le derme ni dans le tissu conjontif sous-jacent, ce qui aurait pour effet la production d'abcès et de gangrènes, mais dans les muscles, dans les muscles fessiers notamment.

Lorsque les solutions injectées sont trop concentrées, elles donnent lieu à des douleurs parfois très vives, à des indurations, suivies ou non d'abcès, et l'absorption de la quinine se fait mal ; il est donc indiqué de se servir de solutions suffisamment éten-

dues, telles que la solution quinine-uréthane réglementaire dans les formations sanitaires ou la solution suivante, moins altérable que la précédente, et dont l'absorption se fait facilement :

Quinine (chlorhydrate)	0 g. 50
Antipyrine.	0 g. 30
Eau distillée	4 cm³.

M. faites dissoudre pour une ampoule.

Les injections intra-veineuses ont été employées par quelques médecins dans l'espoir que ce mode d'administration de la quinine donnerait des résultats plus rapides et plus sûrs que les autres modes. Cet espoir a été déçu. La quinine injectée dans la veine est rapidement éliminée par les urines, de sorte que l'action de ce médicament, si elle est rapide, est très courte, ce qui nuit à son efficacité ; en définitive l'activité du médicament, en ce qui concerne la destruction des hématozoaires, est plutôt diminuée qu'augmentée.

Comme, d'autre part, les injections intra-veineuses peuvent donner lieu à quelques accidents locaux ou généraux : douleurs, œdèmes, si une partie de la solution est injectée, non dans la veine, mais dans le tissu conjonctif voisin, phlébite, syncopes, on voit que ce mode d'administration de la quinine ne peut être préconisé que dans des cas très particuliers, chez des malades atteints d'accès pernicieux par exemple, lorsqu'on peut craindre que, la circulation périphérique se faisant mal, l'absorption de la quinine par la voie intra-musculaire soit trop lente. Quand les accidents graves se seront dissipés, on reviendra aux injections hypodermiques ou bien à la voie gastrique.

La technique des injections intra-veineuses est aujourd'hui bien connue ; je crois inutile de la rappeler ici. La solution de quinine employée ne sera pas concentrée ; on diluera le contenu d'une ou de deux ampoules de chlorhydrate de quinine avec de l'eau salée physiologique stérilisée, de manière à obtenir une solution à 2 p. 100 environ, et l'injection sera poussée très lentement dans la veine.

*
* *

A QUEL MOMENT FAUT-IL DONNER LA QUININE ? — Il a été admis pendant longtemps qu'il fallait donner la quinine pendant les périodes d'apyrexie aux malades atteints de fièvre palustre.

Cette règle qui est bonne pour les fièvres intermittentes régulières de nos pays, attendu que la quinine, surtout si elle est donnée par la voie gastrique, est mal supportée pendant les accès fébriles, ne doit pas s'appliquer aux fièvres graves des pays chauds et les fièvres de Salonique sont tout à fait assimilables à ces dernières. Ces fièvres, principalement lors de la première invasion, affectent très souvent le type rémittent ou continu; si on attendait un intervalle d'apyrexie pour donner la quinine, on perdrait un temps précieux et on s'exposerait à voir survenir les accidents redoutables connus sous le nom d'accès pernicieux.

Il était aussi recommandé autrefois, si les signes d'embarras gastrique étaient bien marqués chez un malade atteint de fièvre palustre, de commencer le traitement par un purgatif ou un vomitif. Il est aujourd'hui démontré que, pour les fièvres graves, cette pratique est dangereuse, attendu qu'elle retarde l'administration du spécifique, et que les instants sont précieux quand il s'agit d'empêcher une fièvre palustre de prendre le caractère pernicieux.

La seule règle à suivre, en présence d'un malade atteint de fièvre palustre dans un pays où l'endémie est grave, consiste à donner de la quinine sans se préoccuper de l'état fébrile ni des symptômes d'embarras gastrique. Si le malade est hors d'état de prendre la quinine par la voie gastrique, on emploie la voie hypodermique. L'embarras gastrique disparaît le plus souvent en même temps que la fièvre, sous l'action de la quinine; s'il persiste, alors que la fièvre est tombée, il est temps d'avoir recours à un purgatif ou à un vomitif.

En pays palustre et pendant la saison endémo-épidémique, la quinine doit être donnée aux fébricitants sans même attendre que le diagnostic soit confirmé; on aura soin seulement, avant d'administrer le médicament, de faire quelques frottis de sang; si l'examen de ces frottis, fait à loisir, démontre qu'il ne s'agit pas de paludisme, on cessera le traitement; la dose de quinine administrée n'aura, quelle que soit la maladie, aucun inconvénient.

Il est important de traiter le paludisme aussitôt que possible, les médecins des corps de troupe doivent donc s'efforcer de dépister la maladie à ses débuts, sans attendre que l'infection ait pris une intensité qui augmente beaucoup les difficultés de la cure.

*
* *

A QUELLES DOSES ET PENDANT COMBIEN DE TEMPS FAUT-IL PRESCRIRE LA QUININE ? — Il n'est pas possible de répondre d'une façon précise à cette question, attendu que la gravité des cas de paludisme est variable, et que les malades diffèrent sensiblement les uns des autres au point de vue de la résistance à l'infection et de la tolérance pour la quinine ; je ne pourrai donc donner ici que des indications générales, en laissant aux médecins traitants le soin d'apprécier, pour chaque cas particulier, dans quelle mesure ces indications peuvent être suivies.

Il suffit de quelques doses de quinine pour *couper*, comme on dit, une fièvre palustre, mais il faut bien savoir que, pour guérir le paludisme lui-même, un traitement méthodique et prolongé est nécessaire. C'est un mauvais système que d'interrompre le traitement spécifique peu après qu'on a obtenu la défervescence dans les cas de fièvre palustre, pour le reprendre seulement lorsque des rechutes se produisent. C'est le paludisme lui-même qu'il faut traiter, jusqu'à ce que les hématozoaires aient disparu, et non telle ou telle de ses manifestations ; il en résulte que les indications thérapeutiques sont à peu près les mêmes, aux doses de quinine près, quelles que soient les manifestations cliniques, et en particulier quel que soit le type de la fièvre (1).

La pratique montre qu'il est préférable de donner de fortes doses de quinine d'une façon discontinue, que des doses faibles, ou même moyennes, d'une façon continue.

On peut fixer à 6 ou 8 semaines, au minimum, la durée du traitement pour des cas de paludisme aussi graves que ceux observés dans l'armée de Salonique.

On prescrira, par exemple, à un homme adulte, les doses suivantes :

Pendant les 2 premières semaines, 3 fois par semaine, 1 g. de chlorhydrate de quinine, matin et soir.

Pendant les 2 semaines suivantes, 0 g. 75 de quinine matin et soir, 3 fois par semaine.

Pendant les 2 ou 4 semaines suivantes, 1 g. de quinine (en 1 ou 2 fois), 3 fois par semaine.

(1) Dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique cependant, il ne faut donner la quinine qu'avec beaucoup de prudence, le médicament pouvant, chez quelques malades, augmenter l'hémoglobinurie.

Le médecin traitant s'assurera toujours que la quinine prescrite est prise.

Le médicament sera prescrit pendant trois jours consécutifs chaque semaine ; s'il est mal toléré ainsi, on le fera prendre tous les deux jours.

S'il se produit des rechutes au cours du traitement, la médication devra être prolongée.

Il est extrêmement rare qu'il soit nécessaire de dépasser la dose de 2 g. de chlorhydrate de quinine par jour ; on pourra, dans les cas rebelles, donner jusqu'à 3 g. (1 g. 50 matin et soir).

Les doses de quinine à prescrire par injections hypodermiques et par ingestion sont les mêmes. Par la voie intra-veineuse, qui d'ailleurs ne doit être utilisée que d'une façon exceptionnelle, les doses doivent être notablement plus faibles.

L'examen histologique du sang et celui du tracé thermométrique guideront le médecin sur la durée à donner au traitement. La quinine devra être prescrite, d'une façon intermittente, tant que les corps en croissant se montreront dans le sang. Lorsque le tracé thermométrique remontera au-dessus de la normale (qui est souvent inférieure à 37° chez les convalescents de fièvre palustre), on insistera sur la médication quinique afin de prévenir une rechute. Les anciens palustres éprouvent souvent un malaise caractéristique annonçant la rechute.

Dès que la fièvre a été coupée, on doit, tout en continuant la médication quinique, s'efforcer de combattre l'anémie qui est toujours forte à la suite des fièvres palustres, et qui diminue la résistance de l'organisme contre les agents pathogènes. Une bonne alimentation, en rapport avec les forces digestives, est indispensable ; on prescrira le vin de quinquina qu'on pourra renforcer avec de l'extrait de quinquina, du vin, du café noir.

Les arsenicaux (liqueur de Boudin, liqueur de Fowler) sont de bons reconstituants, et par suite d'utiles adjuvants de la médication quinique. La teinture de noix vomique, les ferrugineux et l'hydrothérapie pratiquée avec prudence (en commençant par des douches chaudes ou tièdes) rendent aussi de grands services.

Lorsque le malade paraît guéri et qu'il quitte l'hôpital, pour aller en convalescence ou pour rentrer à son corps, il est prudent de lui conseiller de ne pas cesser brusquement l'usage de

la quinine, d'autant plus que la fatigue ou l'exposition au froid provoque facilement des rechutes. Le convalescent prendra par exemple 2 doses de chlorhydrate de quinine de 0 gr. 75 chaque semaine s'il est en pays salubre; s'il est en pays palustre, pendant la saison endémo-épidémique, il devra être soumis, d'une façon rigoureuse, à la médication préventive par la quinine, car une première atteinte de fièvre palustre, loin de donner l'immunité, constitue une prédisposition à de nouvelles atteintes.

*
* *

MÉDICATIONS ADJUVANTES DANS LES ACCIDENTS PERNICIEUX. — Chez les malades atteints de fièvres pernicieuses, la première indication à remplir est de donner de la quinine et, comme les malades sont généralement hors d'état d'avaler la solution quinique, les injections intra-musculaires rendent d'immenses services. Après avoir rempli d'urgence cette indication primordiale, le médecin doit s'efforcer de combattre les symptômes les plus alarmants. Dans les accès comateux, par exemple, il prescrira les révulsifs aux extrémités, les lavements purgatifs, les applications de glace sur la tête; dans les accès délirants, le chloral; dans les accès algides, le réchauffement, les sinapismes, les boissons chaudes, les stimulants diffusibles (éther, camphre); dans l'accès cholérique, le vin de Champagne, les injections hypodermiques de chlorhydrate de morphine ou d'éther; dans l'accès bilieux hémoglobinurique, les injections hypodermiques de solution de chlorure de sodium à 7 p. 1000 (100 à 300 gr. par jour), etc.....

*
* *

RAPATRIEMENT. — Lorsque, chez un malade traité dans la région de Salonique, les rechutes de fièvre se succèdent malgré un traitement méthodique et que l'aggravation des symptômes (anémie, hypertrophie de la rate) font craindre la cachexie, le rapatriement s'impose, surtout au début ou dans le cours de la période endémo-épidémique.

Autant que possible, les malades rapatriés pour fièvre palustre ne seront pas renvoyés, après guérison apparente du paludisme, dans des régions insalubres; ils ne tarderaient pas à se réinfecter, ne possédant aucune immunité contre le paludisme, prédisposés qu'ils sont, au contraire, à une nouvelle atteinte.

Traitement du paludisme (1)

Par Henri SOULIÉ.

Introduction

Il s'est produit dans ces derniers temps en Algérie une recrudescence considérable de paludisme, au point de vue de la fréquence et au point de vue de la gravité.

Les circonstances nous ont placé dans des conditions favorables pour recueillir de nombreuses observations qui sont venues compléter et élargir celles que nous avions déjà pu faire pendant les années antérieures. Nous avons été en mesure de préciser certains points et d'en élargir plusieurs autres concernant cette question si importante du traitement du paludisme.

Nous nous placerons volontairement sur le terrain pratique laissant de côté toute considération théorique ou doctrinale.

Tous les auteurs qui ont écrit sur le paludisme ont formulé des règles excellentes pour le traiter : Torti, Sydenham, Maillot, Collin, Kelsch et Kiener, A. Laveran, Grall et Clarac, Dopter, Henri Vincent. Leurs méthodes comptent des succès considérables. Tous les médecins exerçant dans des régions malarigènes se sont façonné une formule dont ils sont généralement satisfaits.

Dans les conditions ordinaires, en dehors des grandes épidémies, on peut voir quelques rares cas de cette pyrexie guérir naturellement sans l'intervention d'aucun agent thérapeutique, rien que par le changement d'air et de milieu. On constate également la guérison de quelques malades soumis pendant quelque temps à un léger traitement quinique. Nous avons constaté, un certain nombre de faits semblables dont le diagnostic avait été établi avec certitude par l'examen au microscope. Il arrive aussi que la fièvre disparaît pendant un certain temps, et qu'elle reparaît malgré l'administration de la quinine, laissant le malade affaibli. On se trouve maintes fois dans des circonstances plus critiques, suivies d'une issue fatale, se produisant suivant de multiples modalités.

Entre la guérison spontanée ou quasi-spontanée rare, les

(1) Mémoire présenté à la séance de février de la Société.

formes longues et tenaces fréquentes, et les cas mortels encore assez communs, on trouve tous les intermédiaires. Pour tirer des conclusions valables d'une série d'observations, il faut en réunir un faisceau assez compact pour que toutes les formes, ou du moins le plus grand nombre de faits possible, y soient représentés.

CAS OBSERVÉS. — Nous nous bornerons à rapporter ici les cas de paludisme observés pendant les années 1915 et 1916 dans la deuxième Division de fiévreux de l'hôpital Maillot dont nous avons été chargé, ainsi que dans notre service de l'hôpital civil de Mustapha.

Classés suivant la variété du parasite ces cas se répartissent ainsi :

	T. M.	T. B.	Q.	Association TM + TB	Totaux
Hôpital Maillot. . .	236	114	13	4	367
Hôpital Civil . . .	40	24	2	3	69
	276	138	15	7	436

Nous avons divisé nos fiches en deux catégories. Dans la première nous avons réuni les malades qui n'avaient jamais été traités, dans la seconde ceux qui avaient été l'objet d'un traitement :

	Non traités	Déjà traités	Totaux
Hôpital Maillot. . . .	69	306	375
Hôpital Civil	25	36	61
	94	342	436

Ces chiffres nous montrent la fréquence des tierces malignes, la proportion plus faible des tierces bénignes, le petit nombre enfin des quartes et des types associés (Tierce maligne — Tierce bénigne ; très rarement quarte associée à une tierce).

Ils nous font voir également combien sont fréquentes les entrées pour paludisme déjà traité, comparativement aux cas non traités. La proportion entre les premiers et les seconds est de 4 pour 1 environ. Parmi ces malades ayant été soumis à l'usage de la quinine, nous avons relevé 137 militaires ayant été évacués de l'Armée d'Orient (1).

MODES D'OBSERVATION. — Les effets du traitement auquel nous

(1) Le paludisme de Macédoine s'est montré, au point de vue parasitaire et au point de vue thérapeutique, exactement semblable au paludisme d'Algérie.

avons soumis nos malades ont été suivis à un triple point de vue : action sur les plasmodes, élimination de la quinine par les urines, résultats thérapeutiques.

Diagnostic. — Nous avons toujours procédé nous-même, ou fait procéder par le Laboratoire de l'Hôpital Maillot à l'examen microscopique du sang. Le traitement quinique n'a été institué que lorsque le résultat de l'examen a été positif. En même temps que cet examen nous renseigne sur l'existence ou sur l'absence des hématozoaires, il nous donne en même temps des indications importantes sur la variété du parasite et sur son abondance dans le sang du sujet. Ainsi qu'on le verra, ces données comportent des indications thérapeutiques précieuses.

A défaut de microscope, on peut établir un diagnostic clinique par l'évolution de la fièvre, ou thérapeutique par l'administration de la quinine qui joue en la circonstance le rôle d'une pierre de touche infaillible. On peut poser comme un axiome la proposition suivante : toutes les fois qu'une fièvre continue, rémittente ou intermittente ne cède pas à la dose quotidienne de 2 g. quinine administrée pendant 2 ou 3 jours, on peut être certain qu'on n'est pas en présence du paludisme.

Sels et préparations de quinine employés. — Nous avons employé seulement trois préparations de quinine : la collobiase de quinine gracieusement mise à notre disposition par la Maison Boulanger-Dausse ; le chlorhydrate de quinine à l'état de chlorhydrate neutre (appelé bichlorhydrate) et le chlorhydrate basique.

Le dernier a été le plus souvent employé, soit en cachets, soit en solution. Ainsi qu'il sera dit plus loin, le chlorhydrate basique de quinine a été dissous en solutions étendues (1 g. de chlorhydrate pour 20 cm³ d'eau physiologique), et en solutions concentrées suivant la formule suivante :

Chlorhydrate basique de quinine . . .	1 g.
Uréthane	0,50
Eau distillée	3 g.

pour une ampoule stérilisée.

Le chlorhydrate neutre a été employé selon la formule suivante :

Chlorhydrate neutre de quinine. . . .	1 g.
Eau physiologique	10 cm³

On sait que ce sel est très soluble dans l'eau (à raison de 1 g. pour 0 g. 66 d'eau). Nous avons employé autrefois des solutions concentrées (1 g. de sel pour 1 ou 2 cm^3 d'eau). Nous avons dû y renoncer parce que ces injections sont douloureuses, qu'elles provoquent des indurations persistantes fort pénibles et fort gênantes, et qu'elles entraînent parfois des nécroses locales avec suppuration, véritables abcès de fixation, demandant un temps considérable pour se cicatriser.

Pendant l'été 1913, nous avons traité le paludisme par le néosalvarsan. Comme tous les auteurs qui ont essayé ce mode de traitement, nous avons constaté la diminution, puis la disparition temporaire des parasites. Nous avons pratiqué chez chaque sujet seulement trois injections à 0,30, à 0,45 et à 0,60 de néosalvarsan, à une semaine d'intervalle. Les accès et les parasites n'ont pas tardé à reparaître après la cessation du traitement. Nous avons abandonné nos tentatives en raison du prix élevé du médicament et des résultats peu importants auxquels nous étions parvenu.

MODES D'ADMINISTRATION DE LA QUININE. — Nous avons employé la voie gastrique, la voie rectale, l'injection sous-cutanée, l'injection intra-musculaire et l'injection intra-veineuse, avec le contrôle que nous avons indiqué (microscope, élimination urinaire, courbe thermique).

La voie rectale ne nous a donné aucun résultat. Les lavements, même réduits à un faible volume, sont mal tolérés. La présence de la quinine n'a jamais été constatée dans l'urine ; les parasites et la marche de la température n'ont jamais été influencés.

L'ingestion par cachets ou en solution nous a donné de très bons résultats. La courbe d'élimination est comparable à celle des autres modes d'administration de la quinine, sauf le retard d'apparition dans les urines. Nous avons observé comme nos devanciers la présence de l'alcaloïde de 30 à 60 m. après l'absorption.

Nous avons renoncé à la voie gastrique pour deux motifs. Tout d'abord l'usage prolongé du sel est une cause de fatigue pour l'estomac. D'autre part, un certain nombre de malades, surtout dans les hôpitaux militaires, n'absorbent volontairement pas le remède et prolongent ainsi la durée de leur séjour à l'hôpital.

Lorsque, pour une raison ou pour une autre, nous avons dû

avoir recours à l'ingestion de la quinine, nous avons employé la quinine en solution que nous avons fait absorber en notre présence ou en présence de l'infirmière.

Nous avons abandonné également l'injection hypodermique concentrée en raison des douleurs qu'elle provoque et des nécroses locales dont elle est parfois suivie. La quinine diluée à 1/20 est bien tolérée sous la peau. Nous ne l'avons pas employée couramment à cause de l'outillage qu'elle comporte.

Nous avons employé d'une manière courante l'injection intra-musculaire.

L'injection intra-veineuse a été utilisée d'une manière systématique. Nous rapportons les résultats qu'elle nous a fournis, et nous essayons de préciser sa technique et ses indications.

Injections intra-musculaires de quinine

Le lieu d'élection a toujours été la région fessière. L'asepsie de la peau a été obtenue à l'aide de la teinture d'iode, exceptionnellement en se servant de l'alcool.

Nous avons employé toutes les solutions, mais nous nous servons le plus couramment de la quinine-uréthane à 1 g. pour 3 cm³ de liquide. Cette formule a l'avantage de n'exiger qu'une seringue petite, permettant l'adaptation de l'aiguille sans embout spécial, d'un maniement facile et d'un prix pas trop élevé. Cette considération a son importance après 27 mois de guerre, et vu les difficultés de s'approvisionner.

Nous donnons 2 g. de quinine par jour, 1 g. le matin et 1 g. le soir. Le médicament est continué trois jours par semaine, ce qui représente 6 g. de sel.

Lorsque le traitement est commencé au milieu de la semaine un mercredi par exemple, il est poursuivi pendant 3 jours, soit le mercredi, le jeudi et le vendredi. Il est repris au milieu de la semaine suivante pendant un jour ou deux suivant la gravité du cas ; ainsi dans l'exemple précédent, nous donnons le médicament le mercredi et le jeudi, toujours à la dose quotidienne de 2 g., nous cessons pour reprendre le lundi, le mardi et le mercredi de chaque semaine. Cette façon de procéder permet de grouper toutes les injections aux mêmes jours et expose moins aux erreurs qu'en suivant les autres méthodes.

Dans la très grande majorité, ces injections ne sont pas dou-

loureuses, à condition de les pratiquer avec lenteur. Le liquide est bien résorbé et ne laisse aucune induration.

A l'Hôpital Maillot, dans notre Division, il a été pratiqué environ 6.000 injections intra-musculaires. Nous avons observé deux fois seulement des abcès amicrobiens, avec des débris de tissu cellulaire nécrosé. Ces abcès peu volumineux ont guéri rapidement après incision. Des réactions locales se produisent parfois. Le lieu de la piqûre est tuméfié, rouge, chaud, douloureux. Parfois, lorsque la réaction est violente, il se produit une élévation thermique. Cette élévation est bien due au phlegmon local provoqué par l'injection et non à une rechute paludéenne : l'examen microbiologique du sang montre l'absence de parasites ; mais il révèle une très forte polynucléose pouvant atteindre 92 o/o. Sauf dans les deux cas mentionnés plus haut, toutes ces inflammations locales ont cédé rapidement à l'application de compresses d'eau chaude.

Presque tous les malades acceptent les injections et les préfèrent à l'absorption buccale de la quinine. Nous avons trouvé quelque résistance parmi ceux qui avaient déjà été traités dans d'autres formations et pour lesquels l'injection avait été très douloureuse, suivie de suppuration ou de nécrose locale. Nous avons soigné une cinquantaine d'officiers serbes malariques évacués de Macédoine, réfractaires aux injections à leur entrée et qui les acceptaient sans difficulté à la fin de leur traitement.

Certains sujets supportent mal les injections de quinine, soit à cause des douleurs qu'elles engendrent, soit à cause des indurations persistantes qu'elles laissent après elles. Dans ces cas assez rares nous avons recours à l'ingestion ou à la voie intraveineuse.

La dose quotidienne de 2 g. de quinine pourra sembler élevée à ceux qui ne sont pas familiarisés avec le traitement du paludisme. L'expérience nous a conduit à adopter cette dose que nous considérons comme nécessaire et suffisante. Nous avons observé une foule de cas dans lesquels l'administration quotidienne d'un gramme ou d'un gramme et demi de quinine trois jours de suite, suivis d'un repos d'un temps égal et répétés plusieurs fois dans les mêmes conditions n'ont pas empêché les accès de reparaître. Ces doses insuffisantes de la quinine ont mis en doute son efficacité. Nous avons entendu dire couramment que la quinine abîmait l'estomac et faisait gonfler la rate.

Certains médecins ont partagé cette opinion et se sont demandé s'il n'existait pas en matière de paludisme des cas rebelles à la thérapeutique, comme cela se rencontre quelquefois dans la syphilis. Devant la persistance des accès, ils ont été jusqu'à proclamer la faillite de la quinine.

En donnant les doses indiquées, nous n'avons jamais rencontré de faits semblables, et lorsque nous entendons prononcer la condamnation de ce merveilleux médicament, nous nous inscrivons en faux de toutes nos forces contre un tel jugement. En cas d'insuccès de la quinine, nous estimons qu'on se trouve en présence de l'une ou de l'autre de ces deux alternatives : 1° Le diagnostic est inexact ou incomplet : la maladie traitée n'est pas le paludisme ; le paludisme est associé à une autre affection ; 2° L'administration du médicament est défectueuse : la dose n'est pas assez élevée ; son usage n'a pas duré assez longtemps.

A quel moment faut-il donner la quinine ? Combien de temps faut-il l'administrer ? — Nous établissons deux catégories de malades, les malariques menacés d'accidents graves, pernicieux ; les malariques dont l'état est exempt de gravité.

Dans le premier cas, nous injectons aussitôt que possible la quinine, soit dans la veine, soit dans le muscle. En même temps, nous prélevons un frottis de sang pour l'examen microbiologique. Si cet examen est positif, le traitement est continué ; s'il est négatif, le traitement est interrompu.

Chez les malades non menacés d'accidents pernicieux, nous ne donnons la quinine qu'après avoir obtenu un diagnostic de certitude par l'examen du sang au microscope. Nous ajouterons que cet examen pratiqué avec soin est toujours positif dans le paludisme en évolution soit au premier examen, soit après plusieurs examens. Une fois en possession du résultat, nous commençons de suite à injecter la quinine. Nous différons l'injection si le malade est au stade de frisson, ou s'il est prostré par la violence de l'accès. Mais dès qu'il est en mesure de pouvoir se retourner, nous injectons aussitôt. En d'autres termes nous injectons la quinine aussi rapidement que l'état du malade nous le permet, alors même que la fièvre n'est pas complètement tombée.

Nous ne pouvons donner ici tous les arguments qui militent en faveur d'une intervention aussi précoce que possible. En

nous appuyant sur les faits que nous avons très souvent observés nous pouvons affirmer que l'intervention rapide du médecin sauvera dans un grand nombre de cas la vie des malades.

Les auteurs ne donnent pas de règle précise au sujet de la durée de la cure quinique. Nous ne possédons à l'heure actuelle aucun critérium scientifique pour nous dévoiler le point de stérilisation de l'organisme. La réaction de WASSERMANN constitue un guide très précieux en matière de syphiligraphie. Elle éclaire le passé lointain d'un malade et permet de rattacher une affection à sa cause originelle ; elle sert de guide au thérapeute et lui dit à quel moment il pourra cesser sa médication.

Nous ne possédons rien de semblable pour nous permettre de nous orienter dans le traitement spécifique du paludisme.

L'examen microscopique est un guide infidèle sur lequel on ne peut compter. Il suffit de donner quelques doses de quinine pour amener la disparition des parasites du sang périphérique sans obtenir pour cela la stérilisation de l'organisme. Les recherches sur la déviation du complément n'ont pas encore abouti à des résultats appréciables.

Nous en sommes donc réduits à l'observation seule. Nous considérons un malarique comme guéri lorsque les accès ne reparaissent plus après un certain temps (un ou plusieurs mois), et lorsque son état général est redevenu satisfaisant.

En prenant ces deux signes pour guide, disparition de la fièvre, rétablissement de l'état général, voici la ligne de conduite que l'expérience nous a conduit à adopter.

Nous n'appliquons pas une règle uniforme au traitement du paludisme pour en déterminer la durée. Nous nous basons sur la variété de l'hématozoaire, sur son abondance dans le sang périphérique et enfin sur l'état général.

C'est la tierce maligne avec croissants qui représente la forme la plus rebelle au traitement quinique. Voici un malarique fortement cachectisé, émacié, dont le teint a une coloration terreuse, dont le foie est gros, douloureux, et dont la rate dépasse de plusieurs travers de doigts les fausses côtes. Les accès fébriles sont réguliers, violents ; le sang contient des formes annulaires, petites, nombreuses, et des croissants également nombreux. Nous donnons à un tel malade la quinine pendant au moins six semaines, à raison de 2 g. de sel pendant trois jours, les lundi, mardi et mercredi de chaque semaine. Lorsque les crois-

sants sont rares, les formes endoglobulaires peu denses, l'état général défectueux, sans être trop cachectique, nous prolongeons le traitement quinique cinq semaines, en suivant le même mode d'administration. Nous le réduisons à quatre semaines lorsque l'état général est bon et les parasites peu nombreux (formes annulaires rares, croissants rares également, existant ensemble ou séparément).

Ce serait une erreur dangereuse de croire que la tierce bénigne est une forme légère de paludisme. Nous avons observé de nombreux accès pernicieux mortels causés par la tierce bénigne. La résistance de cette variété de parasite à l'action spécifique de la quinine est parfois excessivement tenace. Nous nous basons également sur le nombre de parasites et sur l'état général pour régler la durée du traitement. Nous le fixons généralement à quatre semaines, mais nous le prolongeons jusqu'à cinq ou six semaines lorsque les parasites sont nombreux et l'état général délabré.

Dans l'une et dans l'autre forme, nous conseillons aux malades qui ont quitté l'hôpital, la continuation du traitement quinique par ingestion pendant deux à quatre semaines.

Les éléments d'appréciation nous manquent davantage pour la quarte. Nous lui avons généralement appliqué le barème de la tierce bénigne et nous l'avons traitée pendant quatre semaines.

En résumé, l'expérience nous a conduit à adopter une durée minimum de quatre semaines à raison de 2 g. de quinine par jour trois fois par semaine pour la cure du paludisme. Cette durée est prolongée d'une, de deux semaines et même davantage, lorsque les parasites sont très nombreux et que l'organisme est très débilité. Nous attachons une grande importance à ce dernier facteur. L'action adjuvante des défenses naturelles de l'économie est très considérable ; dans certain cas même elle est prépondérante et suffit seule à la guérison.

C'est pour renforcer les défenses naturelles de l'organisme que nous associons à la cure quinique, la médication arsenicale et la médication martiale. Nous avons l'habitude de faire ingérer à nos malariques un composé arsenical associé à la noix vomique ou à son alcaloïde, la strychnine.

Action sur les hématozoaires. — Nous avons suivi chez de nombreux malades l'action de la quinine sur les parasites du

sang. Cette action est excessivement rapide sur les formes endoglobulaires. Après le premier jour de traitement, on observe comme un changement à vue; les plasmodes, nombreux la veille, ont considérablement diminué. Après le deuxième jour, leur disparition est presque complète; on en trouve quelques rares échantillons en parcourant minutieusement la préparation. Leur présence après le troisième jour de traitement est exceptionnelle et ne s'observe pour ainsi dire jamais.

Il n'en va pas de même pour les croissants. On les rencontre après une, deux et même trois séries de quinine. Nous avons maintes fois constaté leur présence après 21 jours de traitement. Leur absence du sang circulant n'implique pas leur disparition totale de l'organisme. Dans les rechutes, on les voit reparaître en effet, alors que des examens répétés n'avaient permis de rien découvrir.

Lorsque les doses de quinine sont inférieures à celles que nous avons adoptées, la persistance des croissants est beaucoup plus prolongée. Chez un malade de l'Hôpital Civil, nous les avons rencontrés après 60 jours de quininisation (1 g. de quinine par jour tous les 3 jours séparés par 3 jours de repos).

En même temps que le nombre de parasites diminue, il s'opère des transformations dans leur structure. Leur noyau se colore différemment et leur protoplasma prend une teinte plus pâle. D'autres échantillons se colorent à peine et d'une manière uniforme, sans différenciation bien apparente entre leur noyau et leur corps. Il existe des différences individuelles très appréciables parmi les parasites. Sur une même préparation on trouve des plasmodes se colorant normalement, d'autres avec un commencement de dégénérescence, d'autres enfin totalement dégénérés.

ÉLIMINATION URINAIRE DE LA QUININE. — Nous avons déterminé le début de l'élimination quinique dans les urines et nous avons suivi cette élimination jusqu'à sa disparition complète. La recherche de la quinine urinaire a été pratiquée par M. le Pharmacien Major de 1re Classe SPEISER, Pharmacien Chef de l'Hôpital Maillot. Nous le remercions du concours éclairé qu'il nous a prêté.

Sans procéder à un dosage chimique, M. SPEISER a pu déterminer la marche de l'élimination au moyen de la méthode colorimétrique suivante.

Dans une éprouvette graduée, il verse 3 cm³. d'urine et 1 cm³. de réactif de Tanret. Il se forme un précipité opalescent plus ou moins abondant suivant la quantité d'alcaloïde éliminé. Il ajoute de l'eau au précipité jusqu'à ce que la transparence obtenue permette de lire les chiffres de la graduation de l'éprouvette à travers le précipité.

Nous avons recueilli les urines 5, 10, 15 m. après l'injection et ensuite tous les quarts d'heure pendant la première heure. La première heure écoulée, les urines sont recueillies de quatre heures en quatre heures jusqu'à leur élimination totale.

Nous avons construit des graphiques sur lesquels on embrasse d'un coup d'œil le début, la marche et la fin de l'élimination.

Cette recherche a été appliquée chez 32 malades se répartissant ainsi : lavements, 2 ; ingestion, 4 ; injections intra-veineuses, 12 ; injections intra-musculaires, 14.

Comme il a été dit précédemment, l'usage de la quinine par la voie rectale ne nous a donné aucun résultat. Généralement, le médicament est rejeté peu de temps après son absorption, par suite de l'intolérance de l'intestin terminal. Nous n'avons jamais constaté la présence de l'alcaloïde dans les urines, même à l'état de traces.

Par la voie gastrique, la courbe de l'élimination est très régulière. Dans nos observations, l'apparition dans les urines s'est toujours effectuée au plus tôt une demi-heure, au plus tard une heure après l'ingestion. La dose que nous avons donnée a toujours été de 2 g., 1 g. le matin, 1 g. le soir, les lundi, mardi et mercredi. En partant de l'heure à laquelle la dernière dose a été avalée, la présence du médicament a été constatée pendant des durées comprises entre 40 et 52 h. Une dernière dose de 1 g. ayant été ingérée mercredi à 16 h. nous avons eu des réactions positives jusque dans les urines émises le vendredi à 20 h.

Les doses de 2 g. par jour ont été données trois fois par semaine en injections intra-musculaires. Nous avons appliqué deux modes un peu différents d'administration. Dans le premier, la quinine est injectée trois jours de suite, lundi, mardi et mercredi ; dans le second, elle est donnée un jour entre autre, soit lundi, mercredi et vendredi. Chaque journée d'injection est suivie d'une journée de repos. Cette méthode est assez appréciée par les malades qui la préfèrent à la première.

L'apparition de la quinine dans l'urine a lieu le plus souvent 10 m. après l'injection, jamais après 30 m. La marche de l'élimination présente des irrégularités curieuses, surtout au début de l'emploi du médicament. Chez certains malades, l'élimination est très forte à un moment donné ; 4 h. après elle tombe au point de ne montrer que des traces pour rebondir 4 h. après au niveau où elle était dans le précédent dosage.

Cette irrégularité n'est pas constante et ne se montre que chez certains malades. Elle est évidemment conditionnée par l'état du rein ; mais cet état ne s'est accompagné dans aucun cas d'un trouble clinique appréciable, notamment d'albuminurie.

Lorsque la quinine est donnée trois jours d'affilée, nous avons remarqué que l'élimination devient souvent plus forte le troisième jour. L'élimination se prolonge de 44 à 56 h. ; elle ne dure parfois, mais rarement, que 32 h. L'examen des graphiques d'élimination nous montre que la dernière injection ayant été pratiquée mercredi à 16 h. la quinine se retrouve dans l'urine jusqu'à des heures variables de l'après-midi du vendredi. Il résulte de cette constatation que le samedi et le dimanche, l'élimination ayant été totale, l'organisme ne contient plus de spécifique. Malgré cela, les parasites n'ont jamais été rencontrés dans le sang après 3 jours de quinine.

Il semble que la stérilisation de ce milieu a été complète. Les rechutes montrent que cette supposition est inexacte. Les hématozoaires se sont réfugiés dans les organes profonds (rate, foie, ganglions, moelle osseuse...). Lorsqu'ils prolifèreront et reparaîtront dans le sang circulant, ils seront détruits par les séries quiniques suivantes.

Les courbes de l'élimination, lorsque les injections ont lieu les lundi, mercredi et vendredi, nous montrent la présence constante de la quinine pendant les jours intercalaires. Par suite de l'irrégularité dans l'élimination, il arrive que la quinine est absente à un moment donné, mais qu'elle reparaît dans le prélèvement suivant, c'est-à-dire 4 h. après. La persistance du sel dans l'organisme est un peu moindre que lorsqu'on l'injecte trois jours de suite. Cette persistance varie de 24 à 40 h. La quinine injectée le vendredi à 16 h. a été constatée la dernière fois dans l'urine émise le samedi à 16 h. et le dimanche à 8 h.

Dans ce mode d'administration, un seul jour de la semaine l'organisme n'est pas sous l'action du médicament. Il semblerait

plus logique de donner la quinine suivant ce procédé. En réalité, nous n'avons pas observé de différence bien appréciable dans les résultats obtenus en donnant la quinine trois jours de suite, ou en la donnant un jour entre autre.

Si nous avons adopté la semaine pour régler notre traitement, c'est parce que son usage nous offre des avantages considérables dans un service où nous avons eu jusqu'à 52 malariques à traiter en même temps. C'est plus simple et moins sujet à des erreurs, d'autant plus faciles à commettre que le personnel auxiliaire était plus inexpérimenté au début.

La raison déterminante pour laquelle nous procédons comme nous l'avons exposé, c'est parce que les résultats obtenus sont excellents et supérieurs à ceux que nous avaient donnés les autres façons de procéder.

Nous traiterons dans un chapitre spécial les injections intraveineuses de quinine, leur technique, leurs résultats et leurs indications.

On trouvera dans les tableaux ci-après les chiffres obtenus en étudiant l'élimination de la quinine par les urines d'après la méthode de M. Speiser que nous avons exposée précédemment.

Résultats thérapeutiques. — Il convient d'envisager les résultats immédiats qu'on observe à l'hôpital pendant le traitement, et les résultats éloignés, c'est-à-dire survenant après la sortie de l'hôpital.

Les résultats immédiats sont tous uniformément simples et intéressants. Lorsque la quinine est donnée au cours d'une période fébrile, rémittente ou intermittente, nous avons toujours vu disparaître la fièvre le lendemain ou le surlendemain de l'intervention. Dans toutes nos courbes thermométriques, nous trouvons une courte phase pyrétique qui se passe avant que le diagnostic ne soit fixé par l'examen du laboratoire. Nous constatons quelquefois un accès le lendemain, très rarement le surlendemain de la première injection ; dans ce dernier cas, nous prolongeons l'usage de la quinine pendant un quatrième jour. Ces premiers accès apaisés, nous n'en avons *jamais* vu reparaître de nouveaux. Cette règle s'est montrée constante chez tous les malades traités suivant notre méthode et n'a pas souffert une seule exception.

Injections intra-musculaires de quinine.

2 g. par jour, lundi, mardi, mercredi.

ÉLIMINATION URINAIRE

			Rod.	Arl.	Lab.	Sic.	Mart.
Lundi	Injection de 1 g. de quinine à 8 h. et de 1 g. à 16 h.	8 h. 15	0	4	0	0	5
		8 h. 30	2	10	6	2	9
		12	16	10	20	5	15
		16	4	4	10	6	10
		20	30	4	15	22	11
		24	9	4	15	22	8
Mardi	Injection de 2 g. de quinine, 1 g à 8 h., 1 g. à 16 h.	4	16	35	10	19	8
		8	11	25	25	19	8
		12	25	30	20	30	22
		16	10	36	15	31	20
		20	25	35	15	30	25
		24	12	25	15	24	14
Mercredi	Injection de 2 g. de quinine, 1 g. à 8 h., 1 g. à 16 h.	4	14	30	23	25	15
		8	8	31	17	22	10
		12	20	35	30	22	10
		16	10	30	27	10	10
		20	25	29	23	25	22
		24	14	25	20	11	21
Jeudi		4	10	26	10	20	22
		8	9	25	20	14	20
		12	10	24	20	13	20
		16	2	15	15	15	20
		20	2	13	10	10	18
		24	2	»	12	11	15
Vendredi		4	0	4	2	10	10
		8	0	4	2	5	7
		12	0	2	10	2	5
		16		2	2	0	3
		20		2	2	0	0
		24		2	0		0
Samedi		4		0	0		
		8		0			
		12					
		16					
		20					
		24					
Dimanche		4					
		8					
		12					
		16	Durée de l'élimination après la dernière dose				
		20					
		24	32	56	52	44	48

Injections intra-musculaires de quinine.

2 g. par jour, lundi, mercredi et vendredi.

ÉLIMINATION URINAIRE

			Mey.	Zim.	Goul.
Lundi	Injection de quinine, 2 g., 1 g. à 8 h., 1 g. à 16 h.	8 h. 15	2	0	4
		8 h. 30	6	5	4
		12	20	25	8
		16	10	12	12
		20	15	13	8
		24	15	7	2
Mardi		4	10	7	2
		8	10	7	13
		12	20	10	9
		16	10	11	2
		20	5	4	2
		24	3	0	2
Mercredi	Injection de quinine, 2 g., 1 g. à 8 h., 1 g. à 16 h.	4	2	2	2
		8	3	9	12
		12	15	12	14
		16	20	15	4
		20	25	20	4
		24	15	8	2
Jeudi		4	15	6	2
		8	15	25	10
		12	10	13	8
		16	5	15	2
		20	3	8	12
		24	3	10	2
Vendredi	Injection de quinine, 2 g., 1 g. à 8 h., 1 g. à 16 h.	4	2	4	2
		8	10	7	12
		12	17	18	30
		16	20	15	24
		20	25	10	30
		24	20	10	13
Samedi		4	15	7	10
		8	12	5	18
		12	10	3	13
		16	5	2	10
		20	5	0	5
		24	2	0	5
Dimanche		4	0		2
		8	0		2
		12	Durée de l'élimination après la dernière dose		
		16			
		20			
		24	32	24	40

Quelques rares malades ont éprouvé un accès fébrile pendant leur traitement. Nous avons toujours trouvé l'explication légitime de cette élévation thermique, due, tantôt à une angine, tantôt à un embarras gastrique, parfois à une inflammation locale causée par l'injection. Des frottis de sang ont été préparés au cours de ces poussées ; un examen minutieux n'a révélé la présence d'aucun parasite. Nous admettons donc comme règle absolue que tout malade régulièrement traité peut avoir un accès le jour du traitement, quelquefois mais rarement un autre le lendemain, exceptionnellement un troisième le surlendemain, et qu'il n'en aura pas d'autre pendant son séjour à l'hôpital.

Beaucoup de malades ont absorbé de la quinine avant leur entrée. Ils n'ont d'accès de fièvre qu'à des intervalles assez espacés, quatre, six, dix jours. Leur sang n'en renferme pas moins des parasites. Il est bien évident que chez ces malariques traités en dehors des manifestations thermiques, il ne se produit aucun mouvement fébrile Sous l'influence du spécifique, les hématozoaires disparaissent rapidement s'il s'agit de formes endoglobulaires, plus lentement si l'on se trouve en présence de gamètes en forme de croissant.

Nous devons dire quelques mots au sujet de l'action de la quinine sur le sang et sur le volume de la rate.

Nous n'avons jamais constaté l'action hémolytique qu'on a attribuée à la quinine. Nous avons recherché soit seul, soit avec le concours de M. le docteur GUTMANN, les modifications de la résistance globulaire après l'emploi de la quinine. La résistance n'a pas été sensiblement modifiée, parfois même elle a été augmentée.

Si cette action sur le globule sanguin s'était produite, nous en aurions observé les effets dans la diurèse. Or, aucun de nos malades n'a présenté à aucun moment de l'hémoglobinurie.

Le traitement antimalarique, outre son effet spécifique sur le parasite, exerce une action remarquable sur l'anémie paludéenne. Nous ne saurions donner de meilleur exemple de cette action que celui d'un jeune militaire entré à l'hôpital Maillot au mois de juillet pour anémie et faiblesse générale. Les rares accès fébriles qu'il avait eus au corps avaient cédé devant l'ingestion de quelques cachets de quinine ; un frottis de sang ayant été négatif, ce malade est envoyé à Hammam-Rhira pendant un

mois pour y effectuer une cure climatérique. L'anémie a été plus forte au retour qu'elle ne l'était au départ. Un accès de fièvre s'étant produit, l'examen microscopique plusieurs fois répété a permis de déceler la présence de l'hématozoaire. Le traitement quinique a produit des modifications rapides et le malade a pu rejoindre sa compagnie après un mois de traitement.

Cette action reconstituante s'exerce sur l'anémie palustre en l'absence de poussées fébriles, et alors même que l'examen du sang est négatif. Les choses se passent comme si la présence de parasites dans les organes entravait les fonctions de l'hématopoïèse. Par son action parasiticide, la quinine vient renforcer les défenses naturelles de l'économie.

Il arrive trop souvent que l'hématozoaire exerce une action nocive durable sur les organes régénérateurs du sang. Dans ce cas l'anémie survit à la disparition des microbes; les médications adjuvantes comme l'arsenic, le fer, le changement d'air et de régime produisent des résultats excellents.

Nous avons recherché l'état de la rate à l'entrée et à la sortie chez tous nos malades. La moitié environ n'avait pas d'hypertrophie splénique appréciable à la palpation. L'augmentation de volume de cet organe est fort variable. Parfois elle vient butter contre la pulpe des doigts explorateurs dans les inspirations profondes; la plupart du temps, elle est perceptible au palper pendant les expirations, débordant plus ou moins les fausses côtes. Nous n'avons rencontré de grosses rates que d'une manière exceptionnelle. Les plus volumineuses descendaient au niveau de l'ombilic et atteignaient la ligne médiane.

Tous les malariques traités ont éprouvé un retrait rapide de ce viscère. Ceux qui étaient entrés avec des rates volumineuses avaient des rates très réduites à leur sortie, parfois même non accessibles au palper. Les seules exceptions sont celles que nous avons rencontrées chez les anciens paludéens, presque tous des indigènes, non traités ou incomplètement traités avant leur incorporation.

Cette réduction rapide de la splénomégalie est due à l'action stérilisante du traitement que nous avons employé. Il est bien évident que l'augmentation de volume est de nature surtout congestive; lorsqu'on se trouve en présence de néoformation de tissus, il est beaucoup plus difficile et beaucoup plus laborieux

d'en obtenir le retrait. Nous avons réussi à ramener à des proportions presque normales des rates énormes, dures, descendant parfois jusqu'au pubis, grâce à la médication quinique, au traitement arsenical, et à la radiothérapie. Nous avons guéri de la sorte, à l'hôpital civil, un indigène profondément cachectisé, incapable de tout travail, menacé d'une mort prochaine. Lorsqu'il a quitté notre service, il a pu exercer son métier et reprendre son rang dans la société.

ACTION ÉLOIGNÉE. — Elle échappe à l'observation directe du médecin traitant puisqu'elle se produit après la sortie de l'hôpital. Nous avons pu la mesurer pour les malades que nous avons soignés parce que nous avons pu les suivre et revoir ceux qui avaient des rechutes. Les chiffres que nous avons donnés au début de ce travail nous montrent les résultats des modes variés de traitement employés par nos confrères. Rappelons que sur les 436 malariques admis dans nos salles, 94 n'avaient pas pris ou avaient pris des doses insignifiantes de quinine, et 342 avaient été soumis à des cures plus ou moins prolongées.

De tous les malades que nous avons soignés, trois seulement, à notre connaissance, ont éprouvé des rechutes. Ce sont SCHREIB..., tierce bénigne, SIC..., tierce bénigne qui avaient été soumis pendant 3 semaines seulement à l'action quinique; GOUL..., tierce bénigne, avait reçu 4 séries et avait obtenu un mois de convalescence passé à Nancy. Malgré cette action relativement prolongée du spécifique, malgré l'action réparatrice du climat lorrain, GOUL... a été repris par la fièvre peu de temps après son retour au corps, à la suite d'un exercice fatiguant d'équitation. Admis dans notre division ce militaire a présenté la même variété de parasite. Nous l'avons soumis à une cure de cinq séries de quinine. Renvoyé de nouveau à son corps, GOUL... n'a pas éprouvé de rechute et a pu régulièrement remplir le rôle qui lui était assigné.

Que d'autres rechutes ignorées se soient produites chez les malariques traités par nous, nous l'admettons sans difficulté. Nous croyons cependant que ces rechutes ont dû se produire dans des proportions très faibles, parce que nous avons suivi, autant que nos moyens nous l'ont permis, nos malades après leur sortie de l'hôpital.

Nous avons soigné en 1915 des paludéens (des gendarmes entre autres) qui, rentrés dans leur résidence où ils avaient con-

tracté la fièvre, ont passé 10 mois sans accès, et se sont réimpaludés au cours de l'été 1916. Nous les considérons comme guéris. Leur nouvelle atteinte est une récidive due à une réinfection.

Les paludéens entrés à la suite d'une rechute avaient été traités dans des formations diverses. Nous avons dit que 137 avaient été évacués de l'Armée d'Orient. Ces paludéens avaient été soumis au traitement quinique suivant les modalités les plus variées. De leur interrogatoire, et de l'examen de la courbe de température que quelques-uns avaient pu se procurer, il résulte qu'un grand nombre avaient reçu des quantités globales de quinine supérieures à celles que nous donnons suivant notre formule. L'analyse de quelques observations serait des plus suggestives. Elle nous entraînerait au-delà des limites que nous nous sommes tracées et n'apporterait aucune force nouvelle aux règles thérapeutiques auxquelles nous ont conduit l'expérience et l'examen impartial d'un grand nombre de faits.

Nos malariques n'ayant pas eu de rechutes, nous sommes donc autorisés à les considérer comme guéris. Nous ne croyons pas provoquer d'opposition en disant que la guérison du paludisme se mesure par les résultats éloignés.

C'est en réunissant le plus grand nombre d'observations possible de fiévreux soignés par diverses méthodes qu'on pourra dégager la formule susceptible de procurer le maximum de guérisons.

La méthode que nous proposons n'a pas la prétention d'être parfaite. Elle est susceptible de retouches et d'améliorations. Elle a eu pour but de préciser, avec les doses les plus efficaces de quinine, la durée pendant laquelle le traitement doit être suivi, en se basant sur un double point d'appui également solide, l'un représenté par la variété et l'abondance des parasites, l'autre par l'état du malade lui-même.

Notre expérience a porté uniquement sur des hommes adultes. La posologie reste à régler pour les femmes et les enfants.

Injections intra-veineuses de quinine

Les injections intra-veineuses de quinine ont été préconisées en 1890 par Baccelli qui a indiqué surtout leur emploi pour les accès pernicieux.

En présence des brillants résultats obtenus en portant directement les médicaments dans le système circulatoire, il était logique de rechercher quels seraient les effets produits par l'introduction de la quinine dans la veine.

Nous nous sommes demandé, avant d'entreprendre nos recherches, si les injections intra-veineuses de quinine pouvaient être tentées sans inconvénients. *Primo non nocere.* Les documents de la littérature médicale ne nous ont pas beaucoup éclairé à ce sujet. Pour ne pas nous livrer à des entreprises téméraires ou dangereuses, nous avons procédé avec la plus grande prudence, soit au point de vue des solutions, soit au point de vue des doses.

Pendant l'été 1916, nous avons traité par les injections intraveineuses 60 malades dont 35 militaires de l'Hôpital Maillot, et 25 civils de l'Hôpital Civil de Mustapha. Nous avons pratiqué en tout 920 injections de doses variées et de sels différents. Nous allons exposer les résultats que nous avons obtenus.

SOLUTIONS ET DOSES. — Nous nous sommes servis des préparations suivantes :

1° Collobiase de quinine DAUSSE (1).	
2° Chlorhydrate de quinine	1 g.
Uréthane	0,50
Eau distillée	3 g.
3° Chlorhydrate neutre de quinine	1 g.
Sérum artificiel	10 g.
4° Chlorhydrate neutre de quinine	1,50
Sérum artificiel.	10 g.
5° Chlorhydrate basique de quinine	1 g.
Sérum artificiel.	20 g.

Les doses injectées ont été de :

Collobiase : 1 à 4 ampoules de quinine contenant chacune 2 mg. 5 de quinine basique

Quinine-uréthane	1 g.
Quinine en solution dans le sérum artificiel. .	1 g., 1 g. 50

et 2 g. par jour. La dose habituellement injectée a été de 1 g. de quinine à la fois; nous avons injecté assez souvent 1 g. 50, et une seule fois 2 g. de sel dans une seule injection. Il s'est produit quelques rares incidents que nous exposerons un peu plus loin ; ces incidents ont eu lieu avec la quinine-uréthane

(1) Cette préparation a été très gracieusement mise à notre disposition par la Maison BOULANGER-DAUSSE.

en solution concentrée, et avec le bichlorhydrate (chlorhydrate neutre) en solution dans le sérum artificiel. La solution de 1 g. de chlorhydrate basique de quinine dans 20 g. de sérum a toujours été bien tolérée et son emploi nous a donné toute satisfaction.

Technique de l'injection. — Il est un principe essentiel qu'il ne faut pas perdre de vue en matière d'injection intra-veineuse : il faut injecter lentement, d'autant plus lentement que la solution est plus concentrée. Le temps nécessaire à chaque opération est d'environ 10 m. L'injection a été faite le plus habituellement dans une des veines du pli du coude. Chez certains sujets, le volume exigu de ces veines ne nous a pas permis de nous en servir. Nous avons alors pratiqué l'injection dans une des veines superficielles de l'avant-bras ou de la main.

Exceptionnellement, nous avons dû renoncer à la voie intra-veineuse en raison des difficultés techniques éprouvées (trop petit volume ou trop grande mobilité de la veine).

Le matériel nécessaire est extrêmement simple et comporte, avec une seringue en verre de capacité suffisante, les objets dont on se sert habituellement pour pratiquer ce genre d'injections.

Nous avons pratiqué personnellement toutes les injections. Cette circonstance explique pourquoi nous n'avons pas étendu cette méthode de traitement à un plus grand nombre de malades.

Nous avons étudié : 1° l'action sur les parasites ; 2° l'élimination de la quinine ; 3° les effets physiologiques et thérapeutiques.

1° Action sur les parasites. — Chez presque tous nos malades, nous avons prélevé un frottis de sang avant de commencer le traitement, et un frottis à divers moments après l'injection.

Les résultats ont été les suivants.

La collobiase de quinine ne nous paraît pas avoir eu d'influence appréciable sur l'évolution des parasites.

Les doses massives de 1 g., 1 g. 50 et 2 g. de quinine ont agi d'une manière différente sur les parasites endoglobulaires et sur les croissants. Avec 1 g. de quinine, on constate la disparition des premiers en 24, 36, exceptionnellement 48 h. Cette disparition est plus rapide lorsqu'on injecte 1 g. 50 et 2 g. de quinine, soit en une seule fois, soit en deux fois, ce qui est toujours

préférable. Toutes les fois que nous avons injecté 2 g., nous avons vu disparaître les parasites du sang circulant dans les 24 h. (sauf les croissants). Ces derniers résistent beaucoup plus longtemps. Habituellement, ils disparaissent après une dizaine de jours ; nous les avons observés pourtant, mais rarement, quinze jours après la première injection.

Les parasites subissent les mêmes altérations que lorsqu'on pratique des injections intra-musculaires. Ces altérations portent sur la structure du protoplasme et du noyau. La coloration se produit d'une manière inégale. Au fur et à mesure que les parasites se désagrègent, ils prennent de moins en moins la couleur. Le centrosome prend une teinte plus pâle et ne se différencie pas du corps du parasite. Nous avons remarqué, comme chez les malades traités par les injections intra-musculaires, des différences considérables observées sur une même préparation. Certains individus se colorant normalement, tandis que d'autres réagissent de moins en moins, au point de ne prendre qu'une coloration à peine visible. Cette résistance inégale des plasmodes vis-à-vis du parasiticide est probablement liée à leur âge.

Nous avons constaté les mêmes altérations chez les croissants. Au fur et à mesure que la durée du traitement a été plus longue, le nombre de croissants diminue en même temps que s'altère leur structure. Au bout d'une semaine, les croissants deviennent très rares et il faut les rechercher longtemps pour arriver à les découvrir.

Les injections intra-veineuses produisent la même action sur les parasites que les injections intra-musculaires, mais cette action est sensiblement plus rapide.

Cette constatation est de la plus haute importance lorsqu'il faut aller vite, comme dans les accès pernicieux par exemple.

2° ELIMINATION DE LA QUININE. — Nous avons recueilli les urines d'un grand nombre de malades dont M. le Pharmacien Major SPEISER a bien voulu faire l'analyse.

Dans une première série, nous avons injecté 1 g. de quinine en une fois dans la veine. Les urines ont été recueillies d'une manière rapprochée pendant la première heure, et ensuite de quatre heures en quatre heures jusqu'à élimination totale. Les recherches pratiquées chez 5 malades ont donné les résultats suivants :

Qüis.... Début de l'élimination 5 minutes après l'injection.
Elimination forte pendant 24 heures.
Elimination faible pendant 8 —
Durée totale. . . . . 32 —

Mour... Début 10 minutes après l'injection.
Elimination forte pendant 24 heures.
— assez forte . 12 —
— faible . . 36 —
Durée totale. . . . . 72 —

Villej. Début 5 minutes après l'injection.
Très forte 30 minutes après.
Elimination forte pendant 14 heures.
Faible pendant . . . 10 —
Durée totale . . . . 24 —

Riv..... Début 5 minutes après l'injection.
Forte 10 — —
Très forte 30 — —
Elimination forte pendant 17 heures.
— faible pendant 19 —
Durée totale. . . . . 36 —

Dauj.... Début 5 minutes après l'injection.
Elimination forte pendant 24 heures.
— faible — 12 —
Durée totale . . . . 36 —

Ces constatations montrent que le début de l'élimination est rapide et que l'élimination peut être terminée en 24 h., qu'elle exige le plus souvent 36 h., et qu'elle peut se prolonger 72 h.

Dans une autre série de recherches, nous avons injecté dans la veine 2 g. de quinine par jour (1 g. le matin et 1 g. le soir). Les urines recueillies dans les mêmes conditions, ont donné les résultats que nous réunissons dans le tableau suivant.

Ainsi qu'il est facile de le voir en examinant le tableau suivant, l'élimination est continue après l'injection quotidienne de 2 g. de quinine dans les veines pratiquée tous les deux jours, les lundi, mercredi et vendredi; cette élimination augmente d'intensité à la deuxième et à la troisième injection. Elle se continue, après la dernière dose, pendant 48 h., 40 h., 28 h. Le spécifique est présent dans le corps et peut continuer son action d'une manière ininterrompue tous les jours, sauf le dimanche et une partie du samedi.

Nous n'avons pas trouvé trace de quinine dans les urines après l'injection de collobiase dont nous avons abandonné l'emploi après essai sur huit malades, réunissant à peu près tous les types cliniques et toutes les variétés de parasites.

Injections intra-veineuses de quinine.

2 g. par jour, lundi, mercredi et vendredi.

ÉLIMINATION URINAIRE.

			Couix	Friess	Sauer	Bergtold	Boronat
Lundi	Injection de quinine, 2 g., 1 g. à 8 h., 1 g. à 16 h.	8 h. 5	2	4	5	2	5
		8 h. 10	5	10	10	15	5
		8 h. 30	10	10	10	20	10
		12	10	20	10	20	20
		16	5	10	15	20	15
		20	20	20	20	25	20
		24	15	10	20	25	20
Mardi		4	2	2	10	2	20
		8	20	2	15	15	15
		12	20	20	20	20	20
		16	10	15	15	5	15
		20	10	10	15	20	10
		24	5	5	10	15	2
Mercredi	Injection de quinine, 2 g., 1 g. à 8 h., 1 g. à 16 h.	4	5	3	5	20	2
		8	2	2	3	5	2
		12	20	20	20	25	20
		16	5	20	20	25	25
		20	20	25	25	25	20
		24	10	20	20	10	22
Jeudi		4	15	20	20	12	20
		8	5	20	15	8	15
		12	5	20	15	30	20
		16	10	25	15	28	20
		20	20	20	10	30	10
		24	2	10	»	25	2
Vendredi	Injection de quinine, 2 g., 1 g. à 8 h., 1 g. à 16 h.	4	10	8	7	22	5
		8	4	5	4	17	3
		12	20	20	25	20	20
		16	15	18	20	18	22
		20	23	25	27	20	20
		24	23	23	25	7	23
Samedi		4	14	15	20	10	18
		8	7	13	18	8	15
		12	10	10	15	5	20
		16	12	10	17	2	18
		20	5	5	10	2	15
		24	6	0	8	0	15
Dimanche		4	3	0	5	0	10
		8	2		5		5
		12	2		2		0
		16	2		2		0
		20	0		0		
		24	0		0		

3° Action physiologique et thérapeutique. — *Effets physiologiques.* Ils sont objectifs et subjectifs. Les premiers sont les suivants : Accélération du pouls, qui peut aller jusqu'à 120 et 130 pulsations, dont la durée est très courte et ne dépasse pas quelques minutes. Coloration de la face plus ou moins forte suivant les sujets. Il se produit une vaso-dilatation vasculaire comparable à celle qu'on obtient avec le nitrite d'amyle. Diminution de la pression artérielle de 2 ou 3 cm., transitoire et parallèle à l'accélération du pouls. Pas de modification de la diurèse ; pas d'hémoglobinurie ; pas d'action nocive sur l'épithélium rénal ; un malade dont les urines contenaient de l'albumine au début du traitement avait des urines normales après quelques injections. Résistance globulaire peu modifiée, parfois légèrement augmentée. Pas de réaction locale, même lorsqu'une certaine quantité de solution a été injectée sous la peau par suite d'une fausse manœuvre.

Les signes subjectifs le plus communément accusés sont les suivants : très rapidement, avant même l'injection complète du liquide, sensation de chaleur à la gorge, souvent même au rectum. Cette dernière sensation est constante chez les sujets ayant eu ou ayant encore de l'entérite muco-membraneuse. On note en outre des bourdonnements d'oreille et quelques vertiges, qui ne se produisent pas régulièrement et dont la durée est courte. Nous avons vu des malades recevant leur injection pendant le repas et allant le reprendre sitôt l'injection finie. Deux fois, nous avons vu des vomissements avec rejet des aliments pris quelques instants auparavant. Quelques malades ont vu leur appétit augmenté.

Nous avons assisté à quelques incidents que nous devons exposer. Ces incidents se sont produits à la suite de l'injection concentrée de 1 g. de quinine dans 3 cm³. d'eau, et à la suite de l'injection de 1 g. 50 de sel dans 10 cm³. de sérum artificiel.

Un malade auquel nous venions d'injecter 1 g. de quinine-uréthane s'est assis brusquement sur son lit, a présenté deux ou trois mouvements involontaires du bras, puis s'est couché de nouveau sans aucun autre symptôme anormal.

Deux fois, deux malades auxquels nous venions d'injecter 1 g. 50 de quinine dissous dans 10 cm³. de sérum ont présenté un état syncopal avec accélération et affaiblissement du pouls. Ces

symptômes ont d'ailleurs duré quelques secondes à peine, puis tout est rentré dans l'ordre.

La plus grande partie de nos injections ont été pratiquées avec la solution à 1/20. La somme de liquide à injecter, la faible lumière de l'aiguille imposent la lenteur d'une opération qui doit être lente pour être correcte. Nous n'avons jamais eu le moindre incident en nous servant d'une préparation ainsi diluée, même en injectant 2 g. de sel à la fois comme nous l'avons fait dans un cas.

D'après nos constatations, on peut injecter sans crainte 1 g. de quinine en solution dans 20 g. de sérum, matin et soir, dans les veines des malariques.

Action thérapeutique. — Elle comprend les suites immédiates, survenant pendant le séjour du malade à l'hôpital, et les suites éloignées, après sa sortie.

Les effets varient suivant le moment d'administration par rapport au début de l'accès ; ils varient également suivant les doses de quinine injectées.

Nous sommes intervenu plusieurs fois au début même de l'accès, alors que le frisson venait de commencer. Nous n'avons jamais arrêté ni même sensiblement influencé l'accès déclanché. Chez d'autres malades, nous avons vu l'accès éclater 1 h., 2 h. et même 3 h. après l'injection de 1 g. de quinine. Dans ce dernier cas, il se produit une certaine atténuation portant sur l'élévation thermique, et sur la durée de la fièvre.

Nous n'avons jamais observé d'accès lorsque notre intervention avait lieu 4 h. avant l'heure présumée de l'accès. Le nombre de malades à périodicité régulière a été assez considérable pour nous laisser admettre que la quinine injectée dans la veine n'empêche pas la fièvre d'éclater lorsqu'elle est donnée 1 et 2 h. avant le début de l'accès, qu'elle l'atténue lorsqu'elle intervient avant 3 h. et qu'elle l'empêche si son intervention a lieu 4 h. auparavant.

Cette action antipyrétique est moins rapide par la voie intramusculaire D'après nos observations, 1 g. de quinine donnée par cette méthode est inopérant pendant 6 h. et agit seulement sur un accès qui serait survenu 7 h. après si l'intervention n'avait pas eu lieu.

Généralement, 1 g. de quinine produit une apyrexie de plu-

sieurs jours. Cette règle n'est pourtant pas absolue. Chez 5 malades, nous avons enregistré un accès semblable aux précédents le lendemain de l'injection ; chez un autre malade nous avons noté un accès le lendemain et un autre atténué le surlendemain.

Combien de temps faut-il donner la quinine intra-veineuse et à quelles doses ?

La réponse à cette double question ne peut être obtenue que par des observations de malades. Voici les faits dont nous avons été le témoin.

Chez un malade atteint de tierce bénigne et de tierce maligne associées, nous avons vu un accès se produire après 8 injections intra-veineuses de 1 g. 50 pratiquées trois fois par semaine, les lundi, mercredi et vendredi. Un autre malade a eu un accès après avoir reçu 2 injections faites aux mêmes doses et aux mêmes jours. Un malade serbe a éprouvé un accès après avoir reçu 1 g. de quinine tous les deux jours dans la veine pendant un mois.

Ces exemples démontrent nettement que 1 g. et 1 g. 50 de quinine intra-veineuse donnés tous les deux jours n'obtiennent pas la stérilisation complète et ne mettent pas à l'abri des rechutes ni des récidives.

Il n'en va pas de même lorsqu'on emploie une dose quotidienne de 2 g. (1 g. le matin et 1 g. le soir), trois fois par semaine. Aucun de nos malades ainsi traités n'a vu la fièvre reparaître au cours du traitement.

La durée de ce dernier a été de trois à quatre semaines, suivant la variété et l'abondance des parasites, et suivant l'état général des malades. Elle a été d'une semaine environ plus courte que dans les injections intra-musculaires. Malgré cette réduction de temps, nous n'avons jamais constaté de rechutes.

Le volume de la rate, les modifications de l'état général, se sont comportés comme chez les malades ayant reçu le médicament dans les muscles.

Les suites éloignées ont donc été aussi favorables que possible puisqu'aucun des malades que nous avons soignés n'a présenté de rechute.

En raison des difficultés rencontrées pour injecter dans la veine, nous avons appliqué parfois une méthode mixte, commençant par les injections intra-veineuses et finissant par les

injections intra-musculaires. Généralement, les malades préfèrent les premières aux secondes.

Traitement des accès pernicieux. — Nous avons eu l'occasion de traiter 4 accès pernicieux par les injections intra-veineuses de quinine, 3 à forme comateuse, 1 à forme complexe ; tous ont guéri rapidement. Le lendemain de leur entrée les symptômes menaçants s'étaient atténués ou avaient disparu.

Le dernier de ces accès était particulièrement grave : le délire était accompagné de troubles circulatoires (arythmie, hypotension artérielle), d'albuminurie et de diarrhée profuse.

L'année dernière, nous avons reçu un malade atteint d'accès pernicieux entré dans le coma, avec température élevée. Nous l'avons traité, dès son arrivée, par l'injection intra-musculaire de quinine. La mort est survenue quatre heures après, sans que le malade eût repris connaissance.

Les faits que nous avons observés depuis nous donnent l'impression que l'injection intra-veineuse aurait été plus efficace et aurait sauvé la vie de ce malade.

M. le Docteur Gutmann, chargé de la première Division de fiévreux a eu l'occasion de traiter par la quinine intra-veineuse quatre accès pernicieux.

Deux malades, arrivés dans le coma, ont reçu chacun 1 g. de quinine dans les veines, puis des injections intra-musculaires. Le soir même de l'injection intra-veineuse, ils avaient repris connaissance.

Le troisième a reçu deux injections intra-veineuses de 1 g. chacune dans la journée. Le lendemain matin, il avait repris connaissance et son état a été régulièrement en s'améliorant.

Le quatrième malade est resté quatre jours dans le service avant que le diagnostic ait été établi. Il avait un syndrome de méningite tuberculeuse, avec aspect hébété, perte de connaissance, position en chien de fusil, gémissements, liquide céphalo-rachidien clair et hyperalbumineux sans réaction cellulaire. Tout annonçait un pronostic grave. Le quatrième jour, un frottis positif a montré qu'il s'agissait d'une tierce maligne. Le malade a reçu 1 g. de quinine le matin, 1 g. le soir, 1 g. le lendemain matin, intra-veineux. Puis le traitement a été continué par les injections intra-musculaires. La parole et la connaissance sont redevenues normales après la troisième injection. Le malade est actuellement guéri.

Ce dernier cas rappelle l'observation d'un accès pernicieux que nous avons publiée en 1912 et dans lequel les symptômes étaient ceux d'une méningite cérébro-spinale (coma, fièvre, raideur de la nuque, Kernig, liquide céphalo-rachidien hyperalbumineux, trouble, amicrobien) avec poly- et mononucléaires en quantités égales.

Le diagnostic de paludisme (tierce maligne) ayant été fait par l'examen du sang, le traitement quinique nous a donné une guérison de l'état méningé en l'espace d'une semaine.

Nous avons exposé plus haut la règle que nous suivons en présence d'un accès pernicieux. Lorsque la gravité du cas est reconnue, lorsque le diagnostic de paludisme est cliniquement établi, nous donnons immédiatement 1 g. de quinine par la voie intra-veineuse, ou à défaut par injection intra-musculaire. Un frottis de sang est prélevé pour l'examen microbiologique. S'il est positif, le traitement quinique est continué d'après la méthode que nous venons d'exposer; s'il est négatif nous ne donnons plus de quinine.

A l'Hôpital Civil, il nous est arrivé assez souvent, en été surtout, de recevoir des malades ramassés sans connaissance sur la voie publique. Si l'examen n'indique pas la cause du coma, et s'il y a quelque suspicion de paludisme, nous injectons sans retard la quinine. Il nous est arrivé de traiter de la sorte des malades atteints de typhus récurrent reconnu par l'examen microscopique. Naturellement la quinine a été ici sans effet; comme elle est également sans inconvénient, nous n'avons pas eu à regretter notre intervention.

Chez un autre malade, apporté à l'Hôpital Civil dans les mêmes conditions, l'examen microscopique nous a montré qu'il était atteint à la fois de paludisme et de fièvre récurrente. Dans cette observation, que nous avons publiée en son temps, la quinine a de suite éliminé le plasmode malarique; le spirille récurrent a continué son évolution dont l'issue a été favorable.

On sait aujourd'hui combien la guérison de la fièvre récurrente est rapidement obtenue à l'aide de l'arsénobenzol.

Dans les accès pernicieux graves, il convient d'utiliser les méthodes adjuvantes s'adressant aux symptômes prédominants: troubles circulatoires, insuffisance surrénale, complications nerveuses ou digestives. Les événements marchent d'une manière rapide : il faut donc intervenir le plus vite possible et seconder

l'action prépondérante du traitement spécifique à l'aide des agents thérapeutiques appropriés.

CONCLUSIONS

De l'exposé précédent, nous croyons pouvoir tirer les conclusions suivantes.

La guérison du paludisme se produisant exceptionnellement d'une manière spontanée ou à l'aide d'une cure quinique faible, il y a lieu de procéder à un traitement rationnel et régulier.

Avant de commencer tout traitement, il convient d'établir un diagnostic de certitude que donne seul l'examen du laboratoire. A défaut, on peut se baser sur l'examen clinique confirmé par la pierre de touche représentée par la quinine.

Une observation prolongée, jointe à l'étude de l'action de la quinine sur les hématozoaires, à la recherche de l'élimination urinaire et aux résultats thérapeutiques immédiats et éloignés nous a conduit à formuler les règles suivantes :

INJECTIONS INTRA-MUSCULAIRES. — Elles représentent la méthode de choix. Pratiquées correctement avec les solutions que nous avons indiquées et aux lieux d'élection de la région fessière, ces injections sont peu douloureuses, et ne provoquent ni induration ni inflammation.

Les doses nécessaires et suffisantes ont été de 2 g. par jour, répétées trois jours par semaine (soit trois jours consécutifs, soit en alternant un jour d'injection et un jour de repos).

La durée du traitement, subordonnée à la variété du parasite et à l'état général du malade, doit être de quatre semaines au moins dans les cas légers ; elle doit se prolonger jusqu'à six semaines au moins dans les cas graves (tierce maligne avec formes endo-globulaires et croissants nombreux avec mauvais état général).

INJECTIONS INTRA-VEINEUSES. — Nos observations prouvent que cette méthode peut être employée d'une manière courante. Les doses de quinine peuvent être les mêmes que par la voie intramusculaire, soit 2 gr. par jour, à condition d'employer des solutions étendues et de pratiquer lentement les injections.

En raison de leur rapidité d'action, elles sont surtout indiquées pour le traitement des accès pernicieux. Leur innocuité permet de les substituer, en cas de besoin, aux autres modes

d'administration de la quinine. Elles sont également susceptibles d'abréger la durée de cure quinique.

Les malades traités suivant les règles que nous avons exposées n'ont pas eu d'accès pendant leur séjour à l'hôpital. Les rechutes ont été exceptionnelles après leur sortie. Nous pouvons donc les considérer comme guéris.

Il y a un grand intérêt pour la prophylaxie du paludisme à ne pas se contenter d'un simple blanchiment, mais à traiter les malades jusqu'à leur guérison complète. On obtient ainsi la suppression des réservoirs humains de virus qui sont la seule source connue jusqu'ici des endo-épidémies estivales.

Travail présenté à la réunion des chefs de secteur à l'Hôpital militaire Maillot d'Alger.

Le traitement de l'amibiase intestinale par l'iodure double d'émétine et de bismuth

Par A. LEBŒUF

Si l'on envisage l'ensemble des travaux qui ont été publiés sur le traitement de l'amibiase intestinale par le chlorhydrate d'émétine en injections sous-cutanées, on voit que, si ce médicament peut donner d'assez bons résultats dans les formes actives récentes (à la condition d'être donné à doses suffisantes et suffisamment répétées), il se montre par contre beaucoup moins efficace dans les cas chroniques et notamment quand il s'agit de débarrasser de ses parasites un individu présentant dans ses selles des kystes d'*Entamœba dysenteriæ*, autrement dit un porteur de kystes dysentériques. Dans une récente revue, destinée aux officiers du Corps de Santé britannique, le *Medical Research Committee* estime que l'on ne peut guérir par les injections de chlorhydrate d'émétine plus de 1/3 des porteurs ainsi traités. Un traitement mixte par l'émétine et les sels arsenicaux par séries bien réglées et systématiquement ordonnées (1) donnerait plus

(1) P. Ravaut et Krolunitsky. Le traitement mixte de la dysenterie amibienne par les cures émétino-arsenicales. *Paris médical*, nº 1, 6 janvier 1917.

de succès, mais est malheureusement fort long et d'application délicate en pratique.

A. G. du MEZ (1), frappé des insuccès nombreux observés après l'emploi de l'émétine et estimant qu'ils étaient peut-être dus à une trop rapide élimination de ce médicament après les injections, proposa pour le traitement de l'amibiase intestinale deux composés nouveaux qui, selon lui, administrés *per os*, devaient mettre en liberté de l'émétine à l'état naissant dans l'intestin. Ces deux corps sont : l'iodure double d'émétine et de bismuth (préparé par précipitation en faisant agir le réactif de Dragendorff sur une solution à 1/300 de chlorhydrate d'émétine chimiquement pur) et l'iodure double d'émétine et de mercure (obtenu par précipitation en faisant agir dans les mêmes conditions que ci-dessus le réactif de MAYER). Les expériences faites sur l'animal montrèrent que ces corps étaient relativement peu toxiques (le chien de 8 kg. supporte 6 cg. de l'iodure double d'émétine et de bismuth et 5 cg. du composé mercuriel) et pourraient sans doute être utilisés sans inconvénients chez l'homme.

Les premiers essais de traitement pratiqués avec l'iodure double d'émétine et de bismuth (dont 1 g. correspond à 0 g. 366 d'émétine) furent publiés par H. H. DALE (2) ; ces résultats furent suivis d'autres travaux de LOW et DOBELL (3), de DALE (4) et de DOBELL (5). Les conclusions à tirer de ces diverses publications seraient que : 1° l'iodure double d'émétine et de bismuth, donné par la bouche à raison de 0 g. 20 par jour pendant 12 à 14 jours, guérit la majorité des porteurs d'*Entamœba dysenteriæ* ainsi traités ; des doses inférieures sont rarement efficaces et, dans certains cas, il peut être nécessaire d'en donner de plus élevées ; ce traitement réussit généralement, même quand un traitement précédent à l'émétine n'a pas eu de succès ; 2° dans

(1) A. G. du MEZ, Two co apounds of emetine which may be of service in the treatment of Entamœbiasis. *Philippine Journ. of Trop. Med.*, t. X, janvier 1915. pp. 73-79.

(2) H. H. DALE, The treatment of amœbic dysentery carriers. *Lancet*, 29 juillet 1916.

(3) G. C. LOW et C. DOBELL, Three cases of *Entamœba histolytica* infection treated with emetine bismuth iodide. *Lancet*, 19 août 1916.

(4) H. H. DALE. The treatment of amœbic dysentery carriers. *Journ. Roy. Army Med. Corps*, août 1916, pp. 241-244.

(5) C. DOBELL. Incidence and treatment of *Entamœba histolytica* infections at Walton Hospital. *Brit. Med. Journ.*, 4 nov. 1916, pp. 612-616.

la dysenterie amibienne aiguë les résultats ont été très satisfaisants, mais plusieurs traitements sont nécessaires parfois.

Il nous a paru des plus intéressants de vérifier l'action d'une substance d'un emploi si commode. M. Agulhon, chimiste à l'Institut Pasteur, voulut bien nous préparer, suivant la technique indiquée par du Mez, de l'iodure double d'émétine et de bismuth (poudre d'un beau rouge brique, insoluble dans l'eau) ; le Docteur L. Martin, médecin-chef de l'hôpital Pasteur, nous mit très aimablement à même de l'expérimenter dans les services des Docteurs Veillon et Darré à qui nous adressons tous nos remerciements pour l'aide qu'ils nous ont apportée dans notre travail et les renseignements cliniques qu'ils nous ont fournis.

Nous avons tout d'abord utilisé le mode d'administration le plus simple à préparer, c'est-à-dire des cachets (6 cg. d'iodure double par cachet) qui avaient d'ailleurs été employés par Dobell. Aucun des sujets mis en traitement (sauf deux) ne put supporter la dose de 3 cachets par jour; chez trois d'entre eux, qui étaient de vieux dysentériques avec une affection toujours en activité, on dut rapidement interrompre les essais (les vomissements empêchant toute alimentation). Deux autres malades, porteurs de kystes dysentériques et dont l'état général était infiniment meilleur, purent (au prix de nausées assez fréquentes) suivre un traitement qui, bien qu'incomplet, eut néanmoins d'heureux résultats; voici le résumé de ces deux observations :

H... — Dysenterie amibienne contractée au Sénégal il y a dix ans.

Le 28 novembre 1916, selles pâteuses renfermant d'assez nombreux kystes d'*Entamœba dysenteriæ*.

Prend : 2 cachets de 6 cg. d'iodure double le 26 novembre ; 3 cachets les 29, 30 novembre, 1er, 2, 3 décembre ; 1 cachet le 4 décembre 1916.

Le 29 novembre les kystes sont très rares ; ils disparaissent des selles le 30 novembre et n'y sont plus retrouvés jusqu'au 27 décembre.

Le sujet est revu le 5 février; trois examens de selles pratiqués les 5, 6 et 7 février restent négatifs.

D... — Dysenterie amibienne s'étant manifestée en octobre 1916.

Le 15 novembre, après un traitement mixte émétine-néosalvarsan, les selles renferment encore des kystes dysentériques.

Prend : 2 cachets de 6 cg. d'iodure double les 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 novembre 1916.

Les kystes disparaissent des selles le 21 novembre et ne sont plus retrouvés jusqu'au 9 décembre. Le sujet (très affirmatif dans ses assertions) nous déclare que le traitement émétine-néosalvarsan ne lui procu-

rait que peu de soulagement et qu'il n'a commencé à se mieux porter qu'après avoir pris sa série de cachets.

Nous le revoyons les 18 et 19 janvier : les examens de selles faits à ces dates restent complètement négatifs.

Un sixième malade, dysentérique amibien en activité, supporta des doses plus élevées, mais son traitement ne fut pas complet :

F... — Provient du front français; malade depuis deux mois; n'a jamais été traité d'une façon active.

Le 28 novembre 1916, selles muco-sanglantes renfermant de rares *Entamœba dysenteriæ*.

Prend : le 29 novembre 1 cachet de 6 cg. d'iodure double; le 30 novembre 2 cachets; le 1er décembre 3 cachets; le 3 décembre 2 cachets, et 3 cachets les 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10 décembre.

Les amibes disparaissent des selles le 30 novembre et ne sont plus retrouvées jusqu'au 9 décembre.

Le sujet est revu le 9 février : les selles sont presque moulées et contiennent quelques kystes de *Giardia* (*Lamblia*) *intestinalis* et d'assez nombreux kystes d'*Entamœba dysenteriæ*.

D'ores et déjà il nous apparaissait impossible (sauf exceptions) de faire prendre en cachets l'iodure double d'émétine et de bismuth aux doses considérées comme nécessaires par les auteurs anglais, et, pour éviter l'action du médicament sur la muqueuse gastrique, nous décidâmes de recourir à l'enrobement du produit sous une couche de kératine (procédé recommandé par DALE). Ces pilules kératinisées (1) nous donnèrent toute satisfaction et les malades ainsi traités purent prendre sans inconvénients (sauf quelques vomissements dans deux cas) 18 cg. d'iodure double pendant douze jours.

Un septième malade, dysentérique en activité, reçut un traitement composé en partie de cachets et en partie de pilules kératinisées :

Q... — Dysenterie contractée à Salonique au mois de juillet 1916

Le 26 décembre, selles liquides, glaireuses, brunâtres, renfermant de nombreux globules rouges et de nombreuses amibes dysentériques

Prend : 18 cg. d'iodure double les 27, 28, 29, 30, 31 décembre 1916 et les 1er, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 janvier 1917. Traitement parfaitement supporté.

Le 29 décembre on voit dans les selles une amibe douteuse et depuis lors les examens restent négatifs. Le 9 février, les selles sont moulées et ne renferment ni amibes, ni kystes d'amibes. Revu le 8 mars, l'examen est également négatif.

Les autres individus sur lesquels nous avons expérimenté ont

(1) Préparées par notre collègue M. TENDRON, pharmacien de l'Hôpital Pasteur.

subi leur traitement en prenant l'iodure double sous forme de pilules kératinisées renfermant 6 cg. du médicament.

R... Oscar. — Dysenterie amibienne ayant débuté dans la Somme au mois d'octobre 1916.

A l'entrée à l'hôpital, le 23 décembre 1916, selles glaireuses contenant de nombreuses *Entamœba dysenteriæ*.

Après un traitement à l'émétine qui amène la sédation des phénomènes aigus et la disparition des amibes mobiles, mais laisse persister les kystes, R... est mis à l'iodure double; il absorbe quotidiennement 3 pilules kératinisées dosées comme il a été dit plus haut les 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 janvier 1917 ; il supporte bien ce traitement.

Durant toute la série de traitement et jusqu'au 5 février il n'a pas été possible de retrouver de kystes dysentériques ; par contre la présence de kystes de *Giardia intestinalis* a été fréquemment observée.

Dans les premiers jours de février nous avons été vivement intrigués par la présence dans les selles de ce sujet de kystes d'environ 15 μ de diamètre, en moyenne, et qu'il nous fut impossible de caractériser à l'état frais, n'y voyant ni noyaux, ni chromidium et leurs dimensions étant à la limite supérieure des kystes d'*Entamœba dysenteriæ* et à la limite inférieure des kystes d'*Entamœba coli ;* sur préparations fixées au Bouin et colorées à l'hématoxyline ferrique, nous constatâmes l'absence de granulations sidérophiles et la présence d'un nombre de noyaux supérieur à 4 : il ne s'agissait donc certainement pas de kystes d'*Entamœba dysenteriæ*, mais vraisemblablement de kystes d'*Entamœba coli*, l'amibe vulgaire non pathogène de l'intestin de l'homme.

Le M... — Dysenterie amibienne s'étant manifestée pour la première fois dans la Somme au mois d'août 1916.

A l'entrée, le 2 janvier 1917, selles liquides renfermant de très nombreux kystes d'amibe dysentérique.

Prend quotidiennement 3 pilules kératinisées de 6 cg. d'iodure double les 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 janvier 1917. Pas de vomissements, ni de nausées ; quelques coliques ; pas d'albumine dans les urines.

Les kystes dysentériques disparaissent des selles le 5 janvier et ne sont plus retrouvés jusqu'au 15 février; à cette date apparition dans les matières fécales de très nombreuses *Giardia intestinalis* (ce qui explique la persistance de selles diarrhéiques).

C... Dysenterie amibienne ayant commencé dans la Somme en septembre 1916.

Le 2 janvier 1917 selles muco-sanglantes renfermant de nombreuses amibes dysentériques.

Prend quotidiennement 3 pilules kératinisées d'iodure double les 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 janvier 1917 : a eu quelques vomissements.

Le 6 janvier, selles diarrhéiques renfermant de très rares amibes dysentériques; les amibes disparaissent le 7, et, depuis lors, on ne les trouve plus, ni sous la forme libre, ni sous la forme enkystée.

Le 6 février le sujet va bien, les selles sont normales, pas de parasites.

B... — Evacué en juillet 1916 de Salonique pour dysenterie.

Le 10 décembre (à la fin d'un congé de convalescence) présente dans ses selles de nombreux kystes d'*Entamœba dysenteriæ*.

Prend quotidiennement 3 pilules de 6cg. d'iodure double les 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 janvier ; a eu quelques coliques.

Le 29 janvier les selles sont mi-moulées et ne renferment plus de kystes dysentériques.

G... — Dysenterie ayant débuté en novembre 1916 (Armée d'Orient).

A la fin d'un congé de convalescence, selles moulées renfermant des kystes d'*Entamœba coli* et des kystes d'*Entamœba dysenteriæ*.

Prend quotidiennement 3 pilules de 6cg. d'iodure double les 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 décembre 1916, 1er, 2, 3, 4, 5 janvier 1917 ; a eu quelques vomissements.

Les kystes d'*Entamœba dysenteriæ* et d'*Entamœba coli* disparaissent rapidement des selles ; les premiers ne sont plus jamais retrouvés, alors que les seconds sont observés de nouveau le 8 février.

T... — Le 13 janvier 1917, les selles contiennent d'assez nombreux kystes d'*Entamœba coli* et de rares kystes d'*Entamœba dysenteriæ*.

Prend quotidiennement 3 pilules de 6 cg. d'iodure double les 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 janvier ; traitement assez bien supporté.

Le 30 janvier les selles sont moulées, présentent des kystes d'*Entamœba coli* et pas de kystes dysentériques ; le 9 février, mêmes constatations.

Ces diverses observations nous ont amené à considérer que tous les sujets peuvent supporter quotidiennement 3 pilules kératinisées de 6cg. d'iodure double d'émétine et de bismuth (1 pilule à chaque repas) pendant 12 jours ; la plupart du temps tout se passe bien au point de vue stomacal (on note parfois quelques vomissements) ; par contre, *tous les malades* (et c'est pourquoi nous ne l'avons pas noté dans chaque observation en particulier) présentent pendant toute la durée du traitement de la diarrhée plus ou moins prononcée suivant les individus ; avec les auteurs anglais nous estimons que ce flux diarrhéique (qui fait chasse intestinale) doit être respecté jusqu'à la fin de la série médicamenteuse.

Au point de vue parasitaire, nous constatons que tous les dysentériques qui ont pris *régulièrement 18 cg. d'iodure double par jour pendant 12 jours* ont vu disparaître leurs amibes ou leurs kystes. Que deviendront-ils dans l'avenir ? Nous ne pouvons le savoir ; mais, d'ores et déjà, de tels résultats sont manifestement supérieurs à ceux que l'on obtient avec l'émétine ; il convient en outre de remarquer que, lorsque l'on doit traiter un certain nombre de malades, il est infiniment plus commode et plus économique d'utiliser un médicament comme l'iodure double d'émétine et de bismuth qui se prend par la bouche, que l'émétine qui s'administre en injections sous-cutanées.

D'autre part il nous apparaît que l'iodure double (ainsi que l'avaient noté les auteurs anglais) n'exerce qu'une action très passagère ou même nulle sur *Giardia* (*Lamblia*) *intestinalis* ainsi que sur *E. coli* et, par suite, semble bien être spécifique de l'amibe dysentérique, *Entamœba dysenteriæ*.

En conclusions : l'iodure double d'émétine et de bismuth peut être pris par tous les dysentériques en pilules kératinisées (en cachets il est fort mal toléré) à la dose de trois pilules de 6 cg. pendant 12 jours : une telle série paraît suffisante pour faire disparaître des selles l'amibe dysentérique (mobile ou enkystée) au moins pendant la période qu'il nous a été donnée d'observer ; son action paraît nettement supérieure à celle de l'émétine dont l'emploi est, d'ailleurs, beaucoup moins aisé ; il semble que ce composé soit le médicament de choix dans le traitement des porteurs de kystes dysentériques.

Les résultats que nous avons observés nous paraissent de nature à faire désirer que des expériences de traitement soient poursuivies avec ce composé sur une grande échelle et pendant plus de temps que nous n'avons pu y consacrer afin de fixer la question des rechutes.

Travail du laboratoire de M. le Professeur Mesnil
et de l'Hôpital Pasteur.

La Trypanosomiase des chevaux au Maroc

(Etude expérimentale)

Par H. VELU

Dans deux notes antérieures (1), nous avons appelé l'attention sur la *Trypanosomiase des chevaux du Maroc*, restée pendant longtemps méconnue. La fréquence de cette affection et son allure clinique tout à fait spéciale d'une part, l'identification d'un *Trypanosoma marocanum* par le Docteur Sergent, Lhéritier

(1) Velu. La maladie de Fez. Trypanosomiase des chevaux du Maroc. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1915, p. 115.
Velu. La trypanosomiase des chevaux du Maroc. Etude clinique. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1915, p 646

et BELLEVAL d'autre part (1), nous ont incité à entreprendre l'étude expérimentale du trypanosome causal chez différentes espèces animales (mulet, chiens, lapins, rats, moutons, chèvres). Nous nous sommes servi pour nos inoculations de parasites provenant de six chevaux différents. Le tableau ci-joint indique les origines et les passages sucessifs.

I. — ETUDE EXPÉRIMENTALE SUR LE RAT BLANC

Le trypanosome s'est montré d'emblée très virulent pour le rat blanc. Quinze rats pesant en moyenne 160 g. ont été inoculés sous la peau du flanc.

La durée d'incubation a été en général de 3 à 4 jours ; deux fois elle n'a duré que 48 heures ; à virulence égale, elle varie avec la quantité de sang inoculée et le nombre de parasites qui y sont contenus : chez un rat qui n'avait reçu qu'une goutte de sang renfermant de très nombreux trypanosomes, elle a été de douze jours ; chez un autre chez lequel nous avions injecté 3 cm³ de sang virulent ne renfermant pas de trypanosomes visibles au microscope, elle a été également de 12 jours.

Après leur apparition dans le sang de la circulation périphérique, les trypanosomes augmentent rapidement et progressivement en nombre jusqu'au moment de la mort.

Nous n'avons observé de crise trypanolytique que sur un seul de nos sujets : elle a duré deux jours, puis les trypanosomes sont réapparus en aussi grande quantité qu'auparavant.

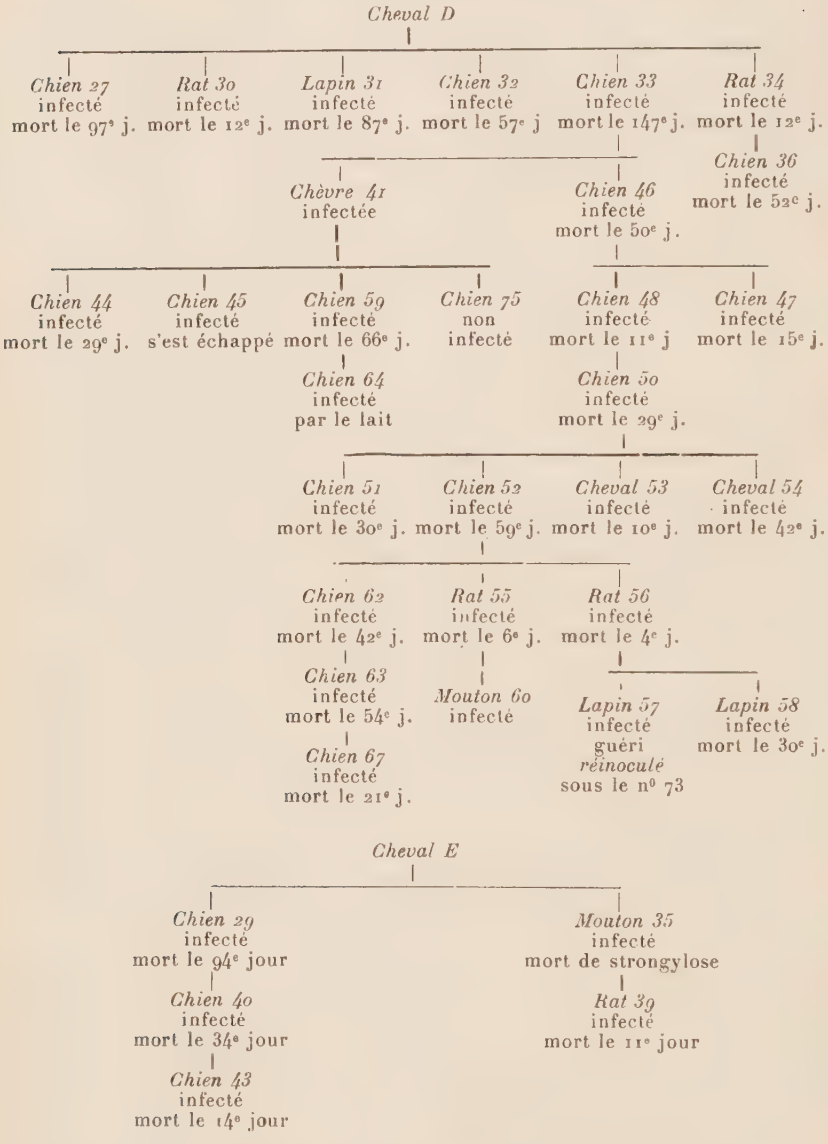
La durée moyenne de l'infection a été de 7 à 10 jours. Elle a atteint deux fois douze jours, une autre fois 27 jours, une quatrième 33 jours. Dans un seul cas elle est descendue à trois jours.

Les passages peu nombreux n'ont pas sensiblement modifié la virulence : un rat au troisième passage a présenté des trypanosomes à la 48ᵉ heure ; il est mort en 8 jours ; un autre au troisième passage, n'a réagi que le 4ᵉ jour ; il est mort en 12 jours.

(1) SERGENT, LHÉRITIER et BELLEVAL. Sur le *Trypanosoma marocanum, n. sp.*, agent d'une épizootie équine à Casablanca en 1911. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. VIII, 21 juillet 1915, p. 433.

Voir aussi C. FIORI et M. et Mme DELANOË. Sur un cas de trypanosomiase constaté chez un cheval à Mazagan. *Ibid.*, pp. 503-515, et : Au sujet du dimorphisme du Trypanosome de Mazagan. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. IX, mars 1916, p. 130.

Cheval A
Lapin 2 infecté mort le 24e jour
Mulet 3 non infecté
Rats 4 et 5 non infectés
Mulet 15 infecté mort le 98e jour
Lapin 16 infecté a survecu réinoculé sous le n° 57
Chien 21 infecté mort le 70e jour
Bouc 37 infecté
Lapin 38 infecté mort le 26e jour
Chien 22 infecté mort le 35e jour
Chien 25 non infecté
Lapin 26 non infecté
Chien 42 infecté mort le 46e jour
Chien 61 infecté mort le 44e jour
Chien 74 non infecté
Cheval B
Rat 6 infecté mort le 3e jour
Rat 7 infecté mort le 8e jour
Rat 8 infecté mort le 8e jour
Lapin 9 infecté mort le 120e jour
Rat 10 infecté mort le 8e jour
Mulet 11 infecté mort le 68e jour
Lapin 12 infecté mort le 104e jour
Chien 13 infecté mort le 58e j.
Chien 14 infecté mort le 36e j.
Cheval C
Rat 19 infecte mort le 7e jour
Rat 20 infecté mort le 27e jour
Rat 24 infecté mort le 12e jour
Cheval F
Chien 66 infecté mort le 90e j.
Chien 69 infecté mort le 52e j.
Lapin 70 infecté mort le 60e j.
Lapin 71 infecté mort le 75e j.
Lapin 72 infecté mort le 80e j.
Lapin 73 ne s'est pas réinfecté
Lapin 68 infecté mort le 51e j.



La maladie a évolué sans provoquer l'apparition de lésions extérieures : un seul rat a eu de l'œdème des organes génitaux.

A l'autopsie, il n'existait qu'une seule lésion appréciable : l'hypertrophie considérable de la rate qui pesait en moyenne 2,25 g. Le poids minima a été de 2 g. chez un rat de 160 g. Il

s'est élevé à 6,80 g. sur un sujet de 140 g., mort le 33e jour d'hémorragie intrapéritonéale consécutive à la déchirure de la rate. Cet organe énormément hypertrophié, mesurait 9 cm. de long, 1 cm. de large et près de 1 cm. d'épaisseur; il occupait avec le foie la presque totalité de la cavité abdominale.

Reporté après plusieurs passages par le rat sur des animaux d'autres espèces, notamment sur le mulet, le trypanosome avait conservé sa virulence.

En résumé, le trypanosome s'est montré très virulent pour le rat blanc qui, après une incubation d'environ trois ou quatre jours, a présenté une infection aiguë d'une durée moyenne de 7 à 10 jours. A l'autopsie, la rate s'est montrée énormément hypertrophiée.

II. — Etude expérimentale chez le lapin

14 lapins âgés de trois à quatre mois, d'un poids moyen de 1.200 à 1.500 g., ont été inoculés sous la peau avec des quantités variables de sang infecté.

La durée approximative de l'incubation a été évaluée grâce à l'apparition de signes cliniques, notamment de l'œdème facial. Les trypanosomes ont toujours été très rares dans le sang. Cependant nous en avons trouvé jusqu'à 5 ou 6 par préparation pendant plusieurs jours. Une seule fois, ils ont été extrêmement abondants à la période agonique.

L'examen de l'autoagglutination des hématies nous a toujours mis sur la voie et a facilité la recherche fructueuse des parasites.

Cliniquement, tous les lapins ont réagi à l'inoculation comme à celle de tous les autres trypanosomes pathogènes des mammifères. Ils ont fait une infection chronique, à marche irrégulière. Les lésions extérieures ont toujours été très nettes. Nous avons constaté d'abord l'apparition d'œdèmes de la face, de l'anus et des organes génitaux (fourreau et vulve), bientôt suivis de la chute des poils, par plaques, autour des yeux, à la base des oreilles et de la queue. Les zones dépilées ou œdématiées sont ensuite devenues le siège de lésions eczémateuses qui ont évolué vers la guérison.

Parallèlement, nous avons observé de la blépharo-conjonctivite, quelquefois purulente, avec épaississement des paupières, et de la rhinite, parfois très intense, avec écoulement séreux, et

du gonflement des narines avec suintement externe et production de croûtes adhérentes.

Enfin, à la période préagonique, les lapins ont présenté des troubles nerveux, avec contractions cloniques.

L'amaigrissement a toujours été très accusé.

La maladie a duré de 2 à 3 mois. Un malade est mort le 24e jour, un autre le 120e jour. Un de nos sujets a guéri de ses lésions ; réinoculé, il a, à nouveau, contracté la maladie ; guéri une deuxième fois, il a été réinoculé une troisième fois sans succès.

A l'autopsie, l'hypertrophie de la rate a fait défaut.

En résumé, le lapin paraît peu sensible. La maladie évolue chez lui sous une forme chronique à marche lente et irrégulière. Les symptômes et les lésions sont ceux de toutes les trypanosomiases chez ces aminaux.

III. — ETUDE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE CHIEN

Trente et un chiens ont été inoculés soit sur des animaux à maladie spontanée, soit après passage par le mulet, le rat ou la chèvre.

La période d'incubation a été très régulièrement de 7, 8 ou 9 jours quelle que fût l'origine du trypanosome et la quantité de sang inoculée sous la peau ; après inoculation intra-veineuse, elle n'a été que de 4 jours et elle s'est abaissée à 2 jours à partir du 3e passage.

Le symptôme principal est la fièvre presque continue, avec de courtes rémittences. Les températures maxima sont, le plus souvent, comprises entre 39° et 40° ; elles atteignent parfois 40°5, rarement 41. Chez quelques sujets la fin de la maladie a été marquée par une forte hypothermie coïncidant avec la disparition des parasites.

Nous n'avons pas observé de symptômes externes autres que de la kératite avec opacité complète de la cornée et abolition totale de la vision (10 cas sur 31).

Les trypanosomes sont presque constants dans le sang. Ils procèdent par poussées successives qui correspondent rigoureusement aux poussées thermiques et à l'autoagglutination des hématies. En général ils disparaissent pendant les jours qui précèdent la mort.

Pendant l'évolution de la maladie, les chiens se sont considérablement amaigris, ils sont devenus squelettiques. Durant les derniers jours, ils ont montré de l'hébétude et de la somnolence ; leur démarche était titubante. A la période préagonique, tous ont présenté des contractions cloniques.

La mort est survenue en moyenne au bout d'une cinquantaine de jours. La durée minima d'évolution au 1er passage a été de 36 jours ; la durée maxima de 147 jours.

Dès le 3e passage elle s'est abaissée à 15 jours et à 11 jours.

A l'autopsie, nous n'avons trouvé que des lésions d'anémie et une hypertrophie accusée de la rate chez ceux morts au cours d'une période fébrile (160, 200 et 210 g. chez des chiens de 8 à 9 kg.) Chez un seul, mort en hypothermie à 36°8, la rate ne pesait que 40 g.

En résumé, consécutivement à l'inoculation, le chien a fait une infection subaiguë, avec des poussées fébriles fréquentes. La présence presque constante du trypanosome dans le sang en fait des animaux d'expérience faciles à suivre.

IV. — Étude expérimentale chez le mulet

Chez deux mulets, la maladie a été à marche beaucoup plus rapide que l'affection spontanée du cheval ; elle a duré 68 et 98 jours. La durée d'incubation après inoculation intraveineuse a été de 9 et 5 jours.

Le passage par le rat semble avoir exalté la virulence pour le mulet. Le mulet XI, inoculé avec 1 cm³ de sang du rat X prélevé au moment de la mort, a fait une infection plus rapide que le mulet XV inoculé avec 100 cm³ de sang du cheval A. Les tracés thermométriques diffèrent également.

Nous n'avons pas observé d'œdèmes. Mais comme les chevaux atteints, les mulets ont présenté du larmoiement d'une façon continue. De plus, le mulet XV a montré, vers la fin, des troubles locomoteurs de l'arrière-main et de la paraplégie.

En résumé, chez ces deux mulets l'évolution de la maladie a été relativement rapide comparée à celle de l'affection spontanée.

V. — Étude expérimentale chez le mouton et la chèvre

Deux chèvres et deux moutons ont été inoculés. Ils n'ont jamais présenté de trypanosomes dans la circulation périphéri-

que, ni de symptômes autres que des accès fébriles et de l'amaigrissement. Un mouton est mort de strongylose peu après l'inoculation. Les deux chèvres ont guéri, l'une au bout de 13 mois, l'autre au bout de 12 mois ; l'infection n'a pu être décelée que par l'inoculation de 50 à 100 cm³ de sang à des chiens. Les deux chèvres viennent d'être infectées à nouveau pour servir à des épreuves d'immunité croisée.

Travail du Laboratoire de Recherches du Service de l'Elevage, à Casablanca.

Recherches sur la variole-vaccine

Par A. GAUDUCHEAU

Ce mémoire contient les résultats des expériences que nous avons faites sur la variole-vaccine, pendant une dizaine d'années, à l'Institut vaccinogène du Tonkin.

Les détails de ces observations ont été exposés déjà dans plusieurs publications à la Société de Pathologie exotique et à la Société médico-chirurgicale de l'Indochine. Nous n'en donnerons ici que les résultats et conclusions.

I. — Variabilité de l'exanthème et de la pustule primaire

La vaccine est une maladie restant localisée au point de son inoculation, tandis que la variole s'accompagne d'une éruption généralisée. Telle est la différence la plus manifeste que l'on a l'habitude de donner de ces deux maladies.

Cette différence est cependant loin d'être absolue : les cas de vaccine généralisée ne se comptent plus.

Nous avons constaté et décrit plusieurs cas d'exanthèmes post-varioliques et post-vaccinaux chez le bufflon.

Les conditions de la production de l'exanthème variolique chez le singe ont fait l'objet d'une expérimentation sur une centaine d'animaux au moyen de virus traités de diverses façons. Les conclusions de ces recherches sont les suivantes :

L'exanthème variolique expérimental du singe « Macacus rhesus » est conditionné par le mode d'inoculation, par l'âge des animaux et surtout par l'état du virus inoculé.

L'injection intraveineuse produit directement l'exanthème avec prédominance des éléments éruptifs sur les extrémités des membres, c'est-à-dire suivant le mode de distribution naturel de la variole spontanée de l'homme.

Lorsqu'on inocule le tégument par piqûres ou scarifications, on remarque que l'exanthème est favorisé par les trois conditions suivantes : 1° la dessiccation du virus ; 2° l'inoculation large (4 à 6 lignes de piqûres sur toute la surface du dos) ; 3° l'état adulte des animaux. Ainsi pour obtenir le plus sûrement un exanthème intense, il faut inoculer des animaux adultes, largement, au moyen de virus desséchés. Lorsqu'on veut au contraire obtenir une localisation du virus, on doit employer un produit bien purifié par l'éther et l'inoculer en quantité modérée à de jeunes animaux.

Il existe une relation remarquable entre le développement des exanthèmes et le mode réactionnel au point d'inoculation. A des pustules varioliques primaires peu développées, déprimées, sèches, correspondent les plus fortes généralisations. Lorsqu'au contraire, les pustules primitives sont plus volumineuses, bien formées et fondues. ce qui se produit généralement chez les jeunes animaux traités par virus purifiés, la généralisation manque alors le plus souvent. *En somme, lorsque la pustule variolique primaire se rapproche de l'aspect vaccinal, la propriété exanthématique tend à disparaître. D'où il est logique de conclure que le mode réactionnel local de l'organisme exerce une influence sur la marche ultérieure de la maladie.*

Entre la variole et la vaccine, il y a une différence quantitative dans l'adaptation parasitaire. La vaccine possède le maximum de cette adaptation, étant capable d'infecter aussi bien le bovidé, la chèvre et le lapin, que le singe et l'homme. La multiplication du virus vaccinal est très active dans l'épiderme de ces animaux. La variole au contraire est moins adaptée : elle se développe mal chez le bovidé, n'y provoque localement qu'une réaction plus lente et moins vive, moins poussée que dans la vaccine. La papule variolique du bovidé n'aboutit pas à l'exsudation plasmatique et à la fonte leucocytaire. Chez le singe, la pustule variolique primaire constitue aussi habituellement une réaction inflammatoire moins vive que celle de la vaccine du même animal.

Les organismes inoculés réagissent donc à ces virus, au

moment de leur pénétration, en des formes différentes. Nous pensons qu'il faut chercher la cause de ces différences dans ce que les germes infectieux se multiplient plus ou moins activement au point où ils ont été déposés. A une pullulation rapide correspond une réaction locale vive, franche et complète, soit une pustule vaccinale normale ; à une pullulation du germe moins active, plus lente, plus difficile, correspond une production pathologique différente comportant un afflux leucocytaire moins actif, plus lent, soit une papule ou un nodule chez le bovidé et une papulo-pustule chez le singe.

Lorsque la réaction à la porte d'entrée inconnue dans la variole spontanée de l'homme est nulle, l'exanthème et les phénomènes généraux deviennent très importants.

Dans la pustule primaire, une défense leucocytaire vivement constituée et une immunisation rapide constituent un empêchement à la généralisation du virus.

La forme de la réaction locale n'est pas, comme nous l'avions cru un moment, entièrement sous la dépendance de la nature des associés pyogènes, mais est surtout inhérente à la nature même des virus spécifiques.

Il est probable que la disposition du microcoque symbiotique vaccinal ordinaire en grappes ou en chaînettes est sous la dépendance de l'état du virus invisible. On constate en effet généralement que la forme staphylococcique appartient plutôt à la vaccine, alors que l'état streptocoque est normalement l'associé de la variole.

L'addition de cultures de ces pyogènes à la variole chez le singe, s'est montrée favorable au développement des exanthèmes, mais sans activer chez cet animal la réaction pustulaire locale primaire. Chez le bufflon des essais semblables n'ont pas abouti à la transformation vers l'état vaccinal.

Chez le singe, lorsque les pustules varioliques primaires sont très infectées par des contaminations bactériennes secondaires, comme il arrive parfois après plusieurs passages directs, lorsque les croûtes pustulaires recouvrent un contenu sanieux, on constate alors de violents exanthèmes souvent mortels.

Les vieux vaccins secs produisent des pustules primaires à évolution ralentie. D'après les considérations exposées plus haut, ces virus doivent être plus aptes que les produits frais à provoquer des exanthèmes. C'est en effet ce que nous avons cons-

taté aussi bien chez le bufflon que chez l'homme. Quelques cas graves de vaccine généralisée de l'homme nous ont été signalés en 1915. Ces accidents furent produits par l'inoculation d'un vieux vaccin sec. Sur 50 jeunes Muongs de la haute rivière Noire au Tonkin, que l'on avait vaccinés, il y eut 45 insuccès, 2 pustules vaccinales accompagnées d'adénites axillaires et 3 vaccines généralisées dont une mortelle. Nous tenons donc pour dangereux les vieux vaccins desséchés. Les réactions locales qu'ils produisent ressemblent à celles provoquées par le virus variolique : elles sont lentes et incomplètes, la phagocytose ne s'y achève pas aussi vite et aussi complètement que dans la vaccine normale, l'organisme ne répond pas à la pénétration du virus d'une manière assez vive et se laisse envahir par les germes de l'exanthème avant l'apparition de l'immunité.

L'enfant européen est généralement moins sensible à la vaccine du bufflon que l'enfant annamite. Nous avons observé des enfants français âgés de quelques mois, fils de parents vaccinés plusieurs fois, qui ne donnaient aucune pustule, même après insertion de vaccins très frais et très actifs. On constatait parfois chez ces enfants de forts accès fébriles quelques jours après la vaccination, mais il ne venait point de pustule, ni rash, ni exanthème. Il faut considérer ces cas de maladies fébriles comme une modalité de la variole-vaccine dans laquelle il ne se produit aucune localisation tégumentaire.

II. — L'immunité vaccino-variolique

Chez l'organisme normal non immunisé, l'introduction du germe vaccino-variolique dans la peau produit une inflammation locale ne débutant qu'après une certaine période d'incubation, pendant laquelle le germe se multiplie. Puis l'organisme réagit par l'édification d'une pustule.

Chez l'organisme récemment et fortement immunisé, l'introduction du germe provoque immédiatement une réaction locale. Après un temps d'incubation réduit à quelques heures, une vive inflammation se produit et évolue rapidement ; la maladie étant réduite à une durée très brève et à des symptômes presqu'imperceptibles.

Donc sous l'influence d'une première infection, un mode réactionnel défensif relativement lent est devenu rapide. C'est l'ac-

tivation d'une fonction normale par l'usage, le développement d'une propriété physiologique par l'habitude.

On observe dans la variole-vaccine tous les degrés de l'immunité. Suivant les quantités du virus inoculé, sa virulence, le mode d'inoculation et le temps écoulé depuis l'infection, les réactions aux essais sont plus ou moins accentuées, l'allergie plus ou moins manifeste. Il est probable que toutes les souches naturelles de variole ne sont pas égales au point de vue de leur activité immunisante.

Il serait intéressant d'étudier les effets des inoculations intraveineuses chez les immunisés. On produirait sans doute ainsi des exanthèmes précoces et fugaces semblables à celui que nous allons rapporter.

Deux bufflons avaient été vaccinés le 25/10 1916, largement, suivant la technique ordinaire des instituts vaccinaux. Ils avaient donné le 30/10 d'abondantes récoltes normales. Cette première inoculation avait eu lieu sur le flanc gauche. Le 11/11, soit 17 jours après, on leur inocula sur le flanc droit du virus vaccinal venant de lapin (2e passage lapin après bufflon). Après 48 heures, un de ces bufflons présenta sur le flanc droit, en dehors des lignes d'inoculations, au moins une soixantaine de papules ayant 3 à 4 mm. de diamètre, peu surélevées, confluentes en certains points. Deux jours plus tard, cet exanthème papuleux avait disparu complètement par résorption.

Quelle était la nature de cette généralisation précoce ?

L'aspect et les dimensions des éléments éruptifs (à part la couleur noire de la peau du bufflon) étaient ceux des jeunes pustules varioliques de généralisation du singe et semblables également à ce que nous avons le plus souvent observé dans les exanthèmes vaccino-varioliques du bufflon.

Il est probable que si nous les avions transportées sur un animal neuf dès leur apparition, nous aurions obtenu des pustules vaccinales ordinaires. Nous n'avons pas fait cette épreuve. Notre expérience est donc incomplète et nous interdit d'en tirer une conclusion absolument ferme. Toutefois il nous paraît évident qu'il s'agissait bien là d'un véritable exanthème spécifique, ayant évolué suivant le type accéléré caractéristique de l'état d'allergie vaccino-variolique.

Plusieurs auteurs ont contesté que la variolisation fût capable de produire l'immunité contre la vaccine et ont cru pouvoir con-

clure de leurs travaux à la dualité des germes de la variole et de la vaccine.

Nous avons repris de notre côté l'étude expérimentale de ce sujet et nous sommes arrivé à des conclusions opposées. Nous avons vu que, dans les conditions bien définies d'une expérience faite sur 6 singes, dont 3 variolisés et 3 témoins, cet animal s'est complètement immunisé par la variole contre la vaccine. Donc, aussi bien chez le singe que chez l'homme, ces deux maladies déterminent l'immunisation réciproque et bivalente.

Lorsqu'on veut faire ces expériences, il faut naturellement s'entourer de tous les témoignages et de toutes les précautions nécessaires et toujours comparer les animaux dont on veut apprécier l'état d'immunité avec des animaux neufs. Il faut aussi attendre un temps suffisant pour que l'immunité ait bien le temps de se développer complètement. Il faut aussi prendre la précaution d'inoculer largement le virus immunisant, afin d'éviter les effets d'immunité trop minimes, d'appréciation délicate, qui pourraient peut-être se produire le cas échéant, avec des souches varioliques naturelles peu actives. Au moment des essais, pour éviter toute difficulté dans l'interprétation des résultats, on emploiera au besoin le vaccin éthéré, qui donne des pustules d'une pureté parfaite.

Lorsqu'on se place dans ces conditions, opérant suivant une bonne technique, les résultats sont de la plus grande netteté. Aux essais, il ne vient aucune pustule vaccinale chez les singes variolisés, tandis que tous les témoins font des pustules nombreuses, confluentes et normales.

Nous tenons donc pour parfaitement acquise la notion de l'immunité bivalente et réciproque et nous considérons ce phénomène comme fondamental dans la démonstration de l'unité vaccino-variolique.

III. — Transformation de la variole

Il est très difficile de réaliser la transformation expérimentale de la variole en vaccine. Nous n'avons réussi qu'une seule fois en 1911 cette transformation complète. Un très grand nombre d'essais institués depuis 1907 ne nous ont donné que des résultats nuls ou incomplets.

Pour que la transformation vaccinale soit acquise il ne suffit pas d'enlever à un virus variolique, d'une manière plus ou moins

définitive, sa capacité exanthématique, il ne suffit pas de le transformer par son passage sur le singe en un virus restant localisé au point de son inoculation et produisant une lésion semblable à la pustule vaccinale. Il faut encore l'adapter au bovidé et l'amener à produire chez ces animaux la pustule vaccinale typique. Lorsque la variole est arrivée à donner chez le bufflon une pustule vaccinale normale, la transformation est alors complète. Un pareil virus est devenu fixe et multipotent. Il se développera désormais sous cette forme vaccinale chez toutes les espèces sensibles, alors qu'auparavant, lorsqu'il était variolique, il était incapable de se développer chez le bovidé ou n'y produisait seulement qu'une culture locale difficile.

Nous avons essayé une quinzaine de souches de variole humaine dans nos tentatives infructueuses depuis dix ans. Nous avons insisté particulièrement sur une de ces souches récoltée chez l'enfant à Hoang-nguyen, en 1912. Cette variole s'est montrée absolument rebelle à toute transformation chez le singe malgré des années d'essais persévérants. Un de nos essais d'implantation chez le bufflon a fini par nous donner un commencement de transformation intéressant. En des mémoires précédents nous avons relaté en détail ces essais. *Nous avons vu que notre virus variolique venant de l'homme, après avoir été entretenu pendant trois ans chez le singe, après avoir passé 43 fois sur cet animal, était toujours variolique*, c'est-à-dire qu'aucune transformation dans le sens du cow-pox ne s'était produite, que l'inoculation de cette variole de singe au bufflon ne donnait jamais de pustule vaccinale, mais bien seulement une papule variolique, production pathologique très différente de la pustule, ainsi que l'a démontré la Commission lyonnaise dès 1864.

Nous avons vu aussi que cette papule variolique pouvait être transportée successivement sur plusieurs bufflons. Donc la variole paraît bien transmissible indéfiniment à la condition de mettre en œuvre des techniques appropriées.

Un autre fait bien établi par ces travaux est celui-ci : dans un Institut vaccinogène, il est possible d'entretenir la variole pendant des années sans aucune souillure par le virus vaccinal. Ce résultat s'obtient simplement en suivant la technique pastorienne, c'est-à-dire les mêmes procédés que l'on emploie dans les laboratoires de bactériologie pour entretenir parallèlement et sans confusion des virus différents.

Enfin nous avons observé que la dessiccation développait la capacité exanthématique, aussi bien dans la variole que dans la vaccine.

Nous ne donnerons pas ici le détail des passages du virus variolique faisant suite à ceux qui ont été publiés dans notre mémoire à la Société médico-chirurgicale de l'Indochine intitulé « Questions de Technique vaccinogène », du 12 septembre 1915, chapitre V, pages 370 à 376. Nous rappellerons seulement que la spécificité des productions obtenues chez le bufflon de troisième passage fut démontrée par un essai d'immunité vaccinale. Donc au troisième passage du virus variolique sur bovidé, nous avions encore un virus spécifique authentique. D'autre part, ce virus se rapprochait nettement de la vaccine. Poursuivant ensuite nos passages sur bufflon, nous avons perdu notre souche. Il est venu des papulo-pustules croûteuses n'ayant rien de spécifique et ne donnant plus d'immunité contre la vaccine. Entre les passages nous n'avions fait intervenir aucune purification glycérinée ou éthérée, ni aucun changement intercalaire d'espèce hôte ; de sorte que des associés ont étouffé peu à peu le moteur principal. *Par conséquent, nous voyons que la variole du bovidé, comme la variole du singe et la vaccine de tous les animaux, disparaît lorsqu'on ne prend pas la précaution de purifier le virus de temps en temps.*

Nous sommes convaincu que ce virus si réfractaire de Hoang-nguyen était très près de sa transformation au moment de son troisième passage sur le bufflon, au moment où nous observions l'exanthème variolique et des pustules primaires ressemblant à celles de la vaccine. Si nous avions alors purifié notre récolte par un antiseptique ménagé ou par un passage sur jeune singe, nous aurions évité l'apparition des infections secondaires qui ont étouffé le germe principal.

L'adaptation de la variole au bovidé et sa transformation en vaccine sont une question de technique (dessiccations, purifications, inoculations abondantes, etc..) et encore plus une question d'origine des souches varioliques naturelles employées. La nature fournit sans doute des varioles spontanées plus ou moins éloignées de la vaccine, plus ou moins difficiles à adapter au bovidé et plus ou moins aptes à s'élever à l'état fixe vaccinal.

Le degré de réceptivité des espèces est un facteur très important à considérer. En général, un même virus, lorsqu'il change

d'hôte, se développe moins bien dans son premier passage ; ensuite il s'adapte. C'est le cas habituel des passages de la vaccine sur bufflon-lapin-bufflon. Le passage de retour de lapin sur bufflon donne généralement des récoltes faibles.

Au cours d'expériences sur la transmission de la vaccine par les mouches, nous avons réussi à faire inoculer positivement le bufflon par piqûres de ces insectes. Par contre de nombreuses piqûres de mouches et de moustiques infectés ne donnèrent aucune pustule chez l'homme. Nous en concluons que le bufflon est plus sensible que l'homme au virus du cow-pox. Du reste la même conclusion s'impose, lorsqu'on compare les proportions des piqûres négatives à la lancette dans la pratique courante chez l'homme et le bufflon. La vaccine (hormis les souches de rétro-vaccine récentes) est donc mieux adaptée à l'organisme du bovidé qu'à celui de l'homme.

Cependant ces différences de réceptivité sont négligeables dans la vaccine auprès de ce qu'elles sont dans la variole.

Nos travaux n'ont pas abouti à une technique infaillible pour transformer la variole dans tous les cas. Cependant, en tenant compte de nos diverses observations, on pourra, croyons-nous, arriver plus facilement et plus fréquemment à réaliser ce phénomène.

CONCLUSIONS

Nos conclusions, conformes à celles de la plupart des auteurs dits unicistes (1), sont les suivantes :

1° Il n'existe aucun symptôme qui soit absolument et constamment différentiel entre la variole et la vaccine.

2° La variole immunise contre la vaccine et inversement.

3° Quelques essais de transformation de la variole en vaccine ont donné des résultats positifs.

4° Les différences qui existent entre les deux états du virus paraissent être uniquement dans le degré de l'adaptation aux espèces sensibles et constituent deux variétés ou types d'un même virus : le type humain ou variole et le type bovin ou vaccine.

(1) Le point de vue uniciste a été exposé récemment d'une manière particulièrement autorisée par M. CARRIÈRE, au Congrès international de Pathologie comparée.

Le Gérant : P. MASSON.

LAVAL. — IMPRIMERIE L. BARNÉOUD ET C^ie^.